



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 471/06, 498/06, 513/06, 491/06, A61K 31/495, 31/44, 31/535, 31/54, 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/28319</p> <p>(43) 国際公開日 1999年6月10日(10.06.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05350</p> <p>(22) 国際出願日 1998年11月27日(27.11.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/344164 1997年11月28日(28.11.97) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 持田製薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてののみ) 大橋昌行(OHASHI, Masayuki)[JP/JP] 西田英光(NISHIDA, Hidemitsu)[JP/JP] 首藤敏之(SHUDO, Toshiyuki)[JP/JP] 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 渡辺望穂, 外(WATANABE, Mochitoshi et al.) 〒101-0032 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号 早川トナカイビル3階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーロパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: NOVEL COMPOUNDS HAVING cGMP-PDE INHIBITORY EFFECT</p> <p>(54) 発明の名称 cGMP-PDE阻害作用を有する新規化合物</p> <p>(57) Abstract Novel fused tetracyclic heterocyclic compounds having a potent and highly selective effect of inhibiting cyclic GMP phosphodiesterase (cGMP-PDE) and a high safety; a process for producing the same; drugs characterized by containing at least one of these compounds as the active ingredient, in particular, preventives and/or remedies for pulmonary hypertension, ischemic heart diseases, erectile insufficiency, female sexual dysfunction or diseases against which cGMP-PDE inhibitory effects are efficacious; and intermediates useful in producing the above compounds.</p>		

(57)要約

本発明は、サイクリックGMPホスホジエステラーゼ（以下、cGMP-PDEと略記する）を強力かつ高選択的に阻害する作用を有し、安全性が高い、新規な縮合4環系ヘテロ環化合物、それらの製造方法、その少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする医薬、特に肺高血圧症、虚血性心疾患、勃起不全、女性性的機能不全またはcGMP-PDE阻害作用が有効な疾患の予防および／または治療剤、および縮合4環系ヘテロ環化合物を製造するために有用な中間体に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シェラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ニュースラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JT	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	JP 日本	PL ポーランド	
CY キプロス	KE ケニア	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KG キルギスタン	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RU ロシア	
DK デンマーク	KR 韓国	SD スーダン	
EE エストニア	KZ カザフスタン	SE スウェーデン	
	LC セントルシア		

明 細 書

c G M P - P D E 阻害作用を有する新規化合物

技術分野

本発明は、サイクリック G M P ホスホジエステラーゼ（以下、c G M P - P D E と略記する）を強力かつ高選択的に阻害する作用を有し、安全性が高い、新規な縮合 4 環系ヘテロ環化合物、それらの製造方法、その少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする医薬、特に肺高血圧症、虚血性心疾患、勃起不全、女性性的機能不全または c G M P - P D E 阻害作用が有効な疾患の予防および／または治療剤、および縮合 4 環系ヘテロ環化合物を製造するために有用な中間体に関する。

技術背景

血管内皮細胞由来弛緩因子の本体は一酸化窒素（以下、N O と略記）であり、狭心症治療薬ニトログリセリンと同様サイクリック G M P （以下、c G M P と略記）の増加を介してその血管弛緩作用を発現することが明らかにされた。すなわち、生体内には内因性の亜硝酸薬様弛緩因子が存在し、カテコールアミンをはじめとする内因性の収縮因子に対抗して血管の緊張を調節し適切な血流の保持に寄与している。従って、N O あるいは c G M P の低下は、血管緊張を亢進し組織血流の低下ひいては循環障害あるいは虚血性心疾患を引き起こすと考えられる。N O 産生細胞の一つである冠動脈内皮細胞の傷害に起因する血管緊張は、心

筋組織血流の不足を招き狭心症発作の原因となると考えられている。これは内因性弛緩因子NO-c GMP系の障害により生じる。亜硝酸薬の血管拡張作用は、血管径によって弛緩の程度が異なり、より太い冠動脈をより強く弛緩するという作用部位特異性があり、これまでよく用いられてきた。しかし、亜硝酸薬は作用時間が短く長期使用すると作用が減弱するという欠点がある。また、血管拡張薬の中でもジピリダモールのようなアデノシン増強薬のように冠動脈の細い部分を拡張して冠動脈血流量を増加させる薬物は、病巣部位よりむしろ健常部位の心筋血流が増加し、より虚血が悪化するため（いわゆるスチール現象）、狭心症の悪化や胸痛といった副作用を示すことが指摘されている。

最近、これまで有効な治療薬のなかった肺高血圧を呈する様々な病態において、NOガス吸入療法の有用性が報告されている。NOガスはc GMPの増加を介して血管を弛緩させ肺動脈圧を低下させることから、肺循環系に対してc GMP産生系の賦活化が選択的に肺動脈を拡張し、肺高血圧症の治療につながると期待されている。これまでカルシウムブロッカーを始めとして多くの血管拡張性薬剤が肺高血圧症の治療に試みられてきたが、いずれも全身血圧を下げる効果の方が肺動脈圧を下げる効果より強く、実用化に至っていない。予後の改善効果が確認されているものは酸素療法である。しかしながら、重篤な副作用として酸素中毒が起こり、長期間在宅酸素療法が適用された患者では肺浮腫、肺繊維化など肺病変の発生が報告されている。また、NOガス吸入療法においても、使用されるNOガスが大気汚染物質であるNO_xの1つであり、また、酸素との共存下で容易にNO₂が発生することから、気道や肺に悪影響を及ぼす可能性があり、投与には十分な注意が必要とされており、長期の使用には問題点が多い。

しかるに c GMP 分解系を抑制することによっても c GMP の濃度を維持し、肺動脈圧を選択的に低下させることができると考えられる。すなわち、特異的に c GMP の分解を触媒する酵素ホスホジエステラーゼ（以下、PDE と略記）の阻害剤がこのような副作用のない新しい治療薬として期待される。

このように PDE を阻害すれば c GMP が増加し、これらの治療につながると考えられるが、現在 PDE には少なくとも 7 種類のアイソザイムの存在が確認されている（フィジオロジカル レビューズ (Physiological Reviews)、75 巻、725-748 頁、1995 年）。そのうち 5 種類のアイソザイムが広く多くの組織に共通して分布している。c GMP を選択的に分解するアイソザイムは、PDE タイプ I（カルモジュリン依存性 PDE）、および PDE タイプ V（c GMP-PDE）の 2 種類である。一方、PDE タイプ III、および PDE タイプ IV は、サイクリック AMP（以下、c AMP と略記）を選択的に分解し、PDE タイプ II には基質選択性がない。後 3 者のアイソザイムを阻害すると c AMP が増加し、心筋収縮力の増加、心拍数の増加、全身血圧の低下など様々な副作用が起こることが容易に予想される。とりわけ、タイプ III の PDE の阻害により c AMP が増加し、心筋の収縮が増加することはよく知られていることである。また心筋内で c GMP を増加させると収縮力が低下するとの報告もあるが、タイプ V の PDE は心筋における分布は認められていない。また、PDE タイプ VI は網膜に存在しており、この PDE の阻害により、視界が青みを帯びたり、光に対して過敏になるなどの視覚障害が発生することが予想される。従って、タイプ V の PDE を選択的に阻害することにより、全身血圧を低下する作用、心臓や網膜に対する副作用の少ない選択的な作用が期待され

る。また、最近、NOを遊離する化合物がc GMPを介して血管平滑筋細胞増殖抑制作用を示すことが明らかとなっている。例えば、ガーグ（Garg）ら（ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション（J. Clin. Invest. ）， 83 巻， 1774－1777 頁， 1989 年）、中木（Nakaki）ら（ヨーロッパジャーナル オブ ファーマコロジー（Eur. J. Pharmacol. ）， 189 巻， 347－353 頁， 1990 年）は、ラット大動脈中膜より得た培養血管平滑筋細胞に、NOを遊離する化合物ニトロプルシド、ニトログリセリンや硝酸イソソルビドあるいは8－ブロモ－c GMPを作用させるとその増殖が抑制されることを報告している。従って、c GMPを増やすことが、動脈硬化、PTCA後の再狭窄において血管平滑筋細胞の増殖の抑制につながることを示唆される。また、NO－c GMP系が勃起のメカニズムに係わっていることが知られている。目や耳からの性的刺激や陰茎への直接刺激によって、大脳性中枢が興奮すると、その刺激は副交感神経である骨盤神経を經由して陰茎海綿体神経に伝わり、海綿体内でアセチルコリン、血管作動性腸管ペプチドおよび一酸化窒素（以下、NOと略す）が放出され、螺旋動脈内の弁構造を形成する平滑筋が弛緩し、陰茎深動脈および背動脈から供給を受けた動脈血が一気に陰茎海綿体洞内に流入すると、陰茎海綿体内圧が上昇し、アセチルコリン、血管作動性腸管ペプチドおよびNOの働きで弛緩した海綿体小柱が流出静脈を塞いだり、海綿体洞自体の体積も増大する。また、白膜の圧による緊張で白膜を斜めに貫通する静脈が圧迫されて血液の流出を妨害する。従って、海綿体洞内に血液が貯留し、白膜は緊張して硬くなり勃起が成立する。

血管内皮細胞由来弛緩因子の本体はNOであり、c GMPの増加を介してその血管弛緩作用を発現することが明らかにされている。従って、c GMP分解系を抑制することによってもc GMPの濃度を維持し、選択的に勃起させることができると考えられる。

現在までのところc GMP-PDE阻害剤としては、例えばピラゾロピリミドン誘導体として欧州特許公開5 2 6 0 0 4号公報、プリノン誘導体として特開平2-8 8 5 7 7号公報、フェニルピリミドン誘導体として特開平2-2 9 5 9 7 8号公報、キナゾリン誘導体として特開平6-1 9 2 2 3 5号公報、特開平7-1 0 8 4 3号公報もしくは国際特許公開9 3/1 2 0 9 5号、またはフトラジン誘導体として国際特許公開9 6/0 5 1 7 6号公報にそれぞれ開示があるが、本発明化合物のような縮合4環系ヘテロ環を有する化合物にc GMP-PDE阻害作用があることは先行技術に開示されていない。また、PDEアイソザイム選択性については欧州特許公開5 2 6 0 0 4号公報および国際特許公開9 3/1 2 0 9 5号公報にタイプVとタイプIIIの間のアイソザイム選択性が開示されているが、その選択性に基づいて臨床で十分な作用を発揮し実用化されるまでには至っていない。

また、近年、PDEタイプV阻害剤である5-[2-エトキシ-5-(4-メチルピペラジン-1-イルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-プロピル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オンクエン酸塩(以下、シルデナフィルと略記する)の経口投与でのインポテンス治療剤の臨床試験結果が報告されている(ドラッグス オブ ザ フューチャー(Drugs of the Future), 22巻, 138-143

頁、1997年)が、頭痛、紅潮、消化不良、筋肉痛および視覚障害等の副作用が報告されている。

一方、縮合4環系ヘテロ環化合物についてみると、オーモト (Ohmoto) ら (ケミカル ファーマシューティカル ブレチン (Chem. Pharm. Bull.)) 36巻、11号、4588-4592頁、1988年)、ソン (Song) ら (ケミカル ファーマシューティカル ブレチン (Chem. Pharm. Bull.)) 32巻、5号、1872-1877頁、1984年) が、Canthin-6-one 誘導体の cAMP-PDE 阻害活性を報告している。また、特開昭60-112791号公報に、5-ヒドロキシメチル-カンチン-6-オンのホスホジエステラーゼ阻害作用を開示している。しかしながら、これらの化合物は本願化合物と構造が異なり、選択的な cGMP-PDE 阻害作用についてはまったく開示がない。

発明の開示

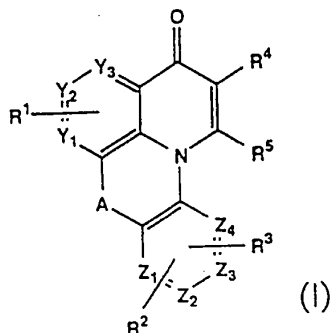
本発明の目的は酵素選択性が高く強力な cGMP-PDE 阻害作用を有し、副作用が少なく安全性の高い新規な化合物を提供することである。

また、それらの製造方法、それらを製造するために有用な中間体、それらを含む医薬および医薬組成物を提供することである。特に前述のような従来技術における問題点を少なくとも一つ以上克服した肺高血圧症、虚血性心疾患、勃起不全、女性性的機能不全または cGMP-PDE 阻害作用が有効な疾患の予防および/または治療剤を提供することである。

本発明者らはタイプVのPDEを強力にかつ選択的に阻害し、安全性が高い薬

剤を得るべく、鋭意研究を重ねてきた結果、新規な縮合4環系ヘテロ環化合物およびその塩が強力かつ選択的にタイプVのPDE阻害活性を持つことを見だし、本発明を完成するに至った。

本発明の第一の態様は、下記式(I)



(式中、Aは、単結合、メチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-\text{SO}_n-$ (n は0~2)、基： $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、基： $-\text{CR}^7(\text{OR}^8)-$ または基： $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^9)-$ を表し； $\text{Y}^1 \sim \text{Y}^3$ 及び $\text{Z}^1 \sim \text{Z}^4$ はメチン基または窒素原子を表し； R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシ基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシ-1-プロペニルオキシ基、2-ヒドロキシペンチルオキシ基、2, 2-ジエトキシエトキシ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニルオキシ基、1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても良いアミ

ノ基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、1-メチルーヘキサヒドロアゼピン-4-イルオキシ基または下記式

(I I)

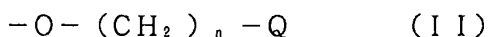


(式中、Qは、水素原子、カルボキシル基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、1個のカルボキシル基もしくは炭素原子数1または2のアルコシカルボニル基で置換されていても良いピペリジルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数

1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で 1 または 2 置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-モルホリニル基、2-ベンゾイミダゾリル基を表し、 n は 1 ないし 6 を表す) を表し； R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシ基、4-モルホリルアセチル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、水酸基・カルボキシ基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・水酸基・カルボキシ基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、基： $-M-G$ (M は酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、 G は、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原

子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基を表す)、炭素原子数3ないし6の環状アルキル基で置換されていても良い炭素原子数1または2のアルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1または2置換されていても良いベンジル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良いピリジルメチル基、モルホルルメチル基、トリアゾリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピリミジニルメチル基、ピラジニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、ナフチルメチル

ル基、ベンゾイル基、または α -ヒドロキシベンジル基を表し； R^5 は、水素原子またはメチル基を表し； R^6 は、水素原子、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基を表し； R^7 は水素原子または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^8 は、水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基を表し； R^7 のアルコキシ基と R^8 のアルキル基は結合して環状になっていても良く； R^9 は、水素原子、水酸基、炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、カルボキシメチルオキシ基、または基： $-NR^{10}R^{10}$ (R^{10} は同一でも異なっても良い)を表し； R^{10} は、水素原子または炭素原子数1または2のアルキル基である。但し、Aが単結合であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基の時には、 R^1 が、1-メチルヘキサヒドロアゼピン-4-イルオキシ基、または下記式 (I I)



(式中、Qは、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同時に水素原子でなく、互いに結合して環状に成っていても良い)、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されたフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキ

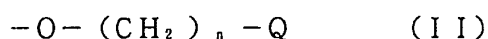
シ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基もしくはカルバモイル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されたピリジル基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-モルホリニル基、または2-ベンゾイミダゾリル基を表し、nは1ないし6を表す)である場合か、 R^2 が、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換された炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基である場合か、 R^4 が、基： $-M-G$ (M は酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、 G は、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されたフェニル基を表す)、シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1または2置換されたベンジル基、またはハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・ヒドロキシメチル基も

しくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されたピリジルメチル基である場合に限られる。但し、注記して限定した以外の式(I)に含まれる化合物が、本明細書に記載の医薬用途に用いられる場合には、本発明の医薬または医薬組成物に含まれる。また、Aが単結合、 Y^1 、 Y^2 がメチン基、 Y^3 が窒素原子、 $Z^1 \sim Z^4$ がメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 がそれぞれ水素原子であり、 R^4 が水素原子及び R^5 が水素原子もしくはメチル基の組合わせ、 R^4 がエチル基及び R^5 が水素原子の組み合わせ、または R^4 が塩素原子及び R^5 がメチル基である場合；Aが硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^4 が水素原子、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-ジメチルアミノベンジル基、4-クロロベンジル基、3-ニトロベンジル基もしくは臭素原子のいずれかである場合；Aが酸素原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^4 が水素原子、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-ジメチルアミノベンジル基、4-クロロベンジル基もしくは3-ニトロベンジル基のいずれかである場合；Aがカルボニル基、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^1 が5位のメトキシ基である場合；Aがカルボニル基、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^2 及び R^3 のいずれか一方が水素原子、他方が9位のメトキシ基である場合；Aが基： SO_n （ n は1）、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ水素原子である場合を除く。但し、これらの除いた化合物が本願明細書に記載の医薬用途に用いられる場合につ

いては本発明の医薬用途に含まれる。)で表される化合物、またはその塩、またはそれらを有効成分とする医薬である。

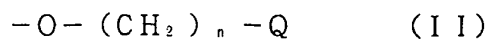
上記式 (I) で表わされる化合物において好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせを以下に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

R^1 は、置換位置は後に記載する式 (I) - a の場合は 2 位、式 (I) - b の場合は 5 位が好ましく、水酸基、または下記式 (II)



(式中、Q は、水素原子、カルボキシル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、水酸基、基: $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基であり、同一または異なっていても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基または炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で 1 置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基もしくは 1-ベンゾトリアゾリル基を表し、n は 1 ないし 4 を表す) であることが好ましい。

また、 R^1 は、置換位置が式 (I) - a の場合は 2 位、式 (I) - b の場合は 5 位であり、水酸基、または下記式 (II)

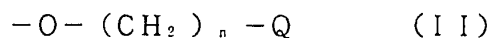


(式中、Qは、水素原子、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、水酸基、基： $-NR^{2+}R^{2+}$ (R^{2+} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、1-ベンゾトリアゾリル基を表し、nは1ないし4を表す。)であることが、より好ましい。

R^2 、 R^3 が同時に水素原子でないことが好ましく、 R^2 の置換位置が9もしくは10位であり、 R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり、 R^3 が水素原子であることが好ましい。

R^4 は、水素原子、炭素原子数1または2のアルキル基、ピリミジニルメチル基、メチル基で置換されていても良いピリジルメチル基であることが好ましい。さらに、 R^4 は、メチル基、ピリミジニルメチル基、またはピリジルメチル基であることが、より好ましい。 R^5 は、水素原子であることが好ましい。

置換基の組合わせとしては、 R^1 の置換位置は式(I)-aが2位、式(I)-bが5位であり、 R^1 は、水酸基、または下記式(II)



(式中、Qは、水素原子、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原

子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、水酸基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっているが、互いに結合して環状に成っているが、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、1-ベンゾトリアゾリル基を表し、nは1ないし4を表す。)であり； R^2 は、置換位置が9位または10位のハロゲン原子、シアノ基またはトリフルオロメチル基であり； R^3 は、水素原子であり； R^4 は、メチル基、ピリミジニルメチル基、またはピリジニルメチル基であり； R^5 は、水素原子であることが好ましい。

本発明の具体的な個々の化合物には、以下のものが含まれる。

- (1) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジニルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノキサジン-3-オン
- (2) 9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジニルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノキサジン-3-オン
- (3) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジニルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン
- (4) 9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジニルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン

- ルメチル) - 3 H-ピリド [3, 2, 1-k l] フェノチアジン-3-オン
- (5) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] フェナジン-3-オン
- (6) 9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] フェナジン-3-オン
- (7) 7-アセチル-10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] フェナジン-3-オン
- (8) 7-アセチル-9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] フェナジン-3-オン
- (9) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-7-メチル-2-(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] フェナジン-3-オン
- (10) 9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-7-メチル-2-(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] フェナジン-3-オン
- (11) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリジン-3, 7-ジオン

- (12) 9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アクリジン-3, 7-ジオン
- (13) 10-ブロモ-7-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アクリジン-3-オン
- (14) 9-ブロモ-7-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アクリジン-3-オン
- (15) 10-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アクリジン-3-オン
- (16) 9-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アクリジン-3-オン
- (17) 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-インドロ [3, 2, 1-de] [1, 5] ナフチリジン-4-オン
- (18) 10-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-インドロ [3, 2, 1-de] [1, 5] ナフチリジン-4-オン
- (19) 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリ

- ジルメチル) - 4 H [7] - アザインドロ [3, 2, 1-i j] キノリン-
4-オン
- (20) 10-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピ
リジルメチル) - 4 H [7] - アザインドロ [3, 2, 1-i j] キノリン
- 4-オン
- (21) 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピ
リジルメチル) - 4 H [5] - アザインドロ [3, 2, 1-i j] キノリン-
4-オン
- (22) 10-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピ
リジルメチル) - 4 H [6] - アザインドロ [3, 2, 1-i j] キノリン
- 4-オン
- (23) 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピ
リジルメチル) - 4 H [4] - アザインドロ [3, 2, 1-i j] キノリン-
4-オン
- (24) 10-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピ
リジルメチル) - 4 H [4] - アザインドロ [3, 2, 1-i j] キノリン
- 4-オン
- <A=O>
- (25) 10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチ
ルオキシ)-3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノオキサジン-3-オ
ン
- (26) 10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-

(3-ピリジルメチル) - 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノオキサ
ジン-3-オン

(27) 10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル) エチルオキシ) - 2-
(3-ピリジルメチル) - 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノオキサ
ジン-3-オン

(28) 9-ブロモ-5-(3-ピリジルメチルオキシ) - 2-(3-ピリジル
メチル) - 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノオキサジン-3-オン

(29) 9-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ) - 2-
(3-ピリジルメチル) - 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノオキサ
ジン-3-オン

(30) 9-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル) エチルオキシ) 2-(3-
ピリジルメチル) - 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノオキサジン-
3-オン

<A=S>

(31) 10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル) - 5-(3-ピリジルメチ
ルオキシ) - 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン-3-オン

(32) 10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ) - 2-
(3-ピリジルメチル) - 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチ
アジン-3-オン

(33) 10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル) エチルオキシ) - 2-
(3-ピリジルメチル) - 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチ
アジン-3-オン

(34) 9-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチル
オキシ)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン

(35) 9-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-
(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1] フェノチ
アジン-3-オン

(36) 9-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-
(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1] フェノチ
アジン-3-オン

<A=NH>

(37) 10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチ
ルオキシ)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オ
ン

(38) 10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-
(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナ
ジン-3-オン

(39) 10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-
(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナ
ジン-3-オン

(40) 9-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチル
オキシ)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(41) 9-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-
(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナ

ジン-3-オン

(42) 9-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オン

<A=N-Ac>

(43) 7-アセチル-10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オン

(44) 7-アセチル-10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オン

(45) 7-アセチル-10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オン

(46) 7-アセチル-9-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オン

(47) 7-アセチル-9-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オン

(48) 7-アセチル-9-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-

d e] フェナジン-3-オン

<A=N-Me>

(49) 10-ブロモ-7-メチル-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(50) 10-ブロモ-7-メチル-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(51) 10-ブロモ-7-メチル-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(52) 9-ブロモ-7-メチル-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(53) 9-ブロモ-7-メチル-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(54) 9-ブロモ-7-メチル-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

<A=CO>

(55) 10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-2-(3-ピリジ

ルメチル) - 3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリジン-3,
7-ジオン

(56) 10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(
(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリ
ジン-3, 7-ジオン

(57) 10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(
(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリ
ジン-3, 7-ジオン

(58) 9-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチル
オキシ)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリジン-3, 7-
ジオン

(59) 9-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(
(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリ
ジン-3, 7-ジオン

(60) 9-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(
(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリ
ジン-3, 7-ジオン

<A=CH-OH>

(61) 10-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(
(3-ピリジルメチルオキシ)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e]
アクリジン-3-オン

(62) 10-ブロモ-7-ヒドロキシ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチル

オキシ) - 2 - (3-ピリジルメチル) - 3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリジン-3-オン

(63) 10-ブromo-7-ヒドロキシ-5-(2-(1-ピペリジル) エチル
オキシ) - 2 - (3-ピリジルメチル) - 3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリジン-3-オン

(64) 9-ブromo-7-ヒドロキシ-2-(3-ピリジルメチル) - 5 -
(3-ピリジルメチルオキシ) - 3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e]
アクリジン-3-オン

(65) 9-ブromo-7-ヒドロキシ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオ
キシ) - 2 - (3-ピリジルメチル) - 3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリジン-3-オン

(66) 9-ブromo-7-ヒドロキシ-5-(2-(1-ピペリジル) エチルオ
キシ) - 2 - (3-ピリジルメチル) - 3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリジン-3-オン

<A=N-OH>

(67) 10-ブromo-7-(ヒドロキシイミノ) - 2 - (3-ピリジルメ
チル) - 5 - (3-ピリジルメチルオキシ) - 3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] アクリジン-3-オン

(68) 10-ブromo-7-(ヒドロキシイミノ) - 5 - (1-ベンゾトリアゾ
リルメチルオキシ) - 2 - (3-ピリジルメチル) - 3 H, 7 H-ピリド
[3, 2, 1-d e] アクリジン-3-オン

(69) 10-ブromo-7-(ヒドロキシイミノ) - 5 - (2-(1-ピペリジ

ル) エチルオキシ) - 2 - (3-ピリジルメチル) - 3 H, 7 H-ピリド

[3, 2, 1-de] アクリジン-3-オン

(70) 9-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ) - 2 - (3-ピリジルメチル)
- 5 - (3-ピリジルメチルオキシ) - 3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-de]
アクリジン-3-オン

(71) 9-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ) - 5 - (1-ベンゾトリアゾリ
ルメチルオキシ) - 2 - (3-ピリジルメチル) - 3 H, 7 H-ピリド
[3, 2, 1-de] アクリジン-3-オン

(72) 9-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ) - 5 - (2-(1-ピペリ
ジル) エチルオキシ) - 2 - (3-ピリジルメチル) - 3 H, 7 H-ピリド
[3, 2, 1-de] アクリジン-3-オン

(73) 10-ブロモ-5-ヒドロキシ-2-(3-ピリジルメチル) - 3 H-
ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン

(74) 2-ベンジル-10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)
- 3 H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン

(75) 2-ベンジル-10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチルオキシ)
- 3 H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン

(76) 2-ベンジル-10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオ
キシ) - 3 H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン

(77) 2-ベンジル-10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル) エチルオ
キシ) - 3 H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン

(78) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ) - 2 - (5-ピ

リミジニルメチル) - 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン-
3-オン

(79) 10-ブロモ-5-(3-ピリジニルメチルオキシ)-2-(5-ピリミ
ジニルメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン-3-
オン

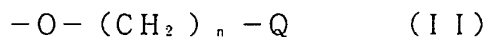
(80) 10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-
(5-ピリミジニルメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチ
アジン-3-オン

(81) 10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-
(5-ピリミジニルメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチ
アジン-3-オン

本発明の第2の態様は、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である前記
式(I)で表される化合物またはその塩である。式中の置換基、 $R^1 \sim R^5$ 並び
にA中に定義される置換基 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式(I)と同一である。

この場合における好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせを以下
に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

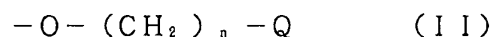
R^1 は、置換位置は式(I)-aの場合は2位、式(I)-bの場合は5位が
好ましく、水酸基、または下記式(II)



(式中、Qは、水素原子、カルボキシル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシ
カルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基
で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメル

カプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、水酸基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基もしくは1-ベンゾトリアゾリル基を表し、nは1ないし4を表す)であることが好ましい。

また、 R^1 は、置換位置が式(I)-aの場合は2位、式(I)-bの場合は5位であり、水酸基、または下記式(II)



(式中、Qは、水素原子、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1また2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、水酸基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、1-ベンゾトリアゾリル基を表し、nは1ないし4を表す。)であることが、より好ましい。

R^2 、 R^3 が同時に水素原子でないことが好ましく、 R^2 の置換位置が9もし

くは10位であり、 R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり、 R^3 が水素原子であることが好ましい。

R^4 は、水素原子、炭素原子数1または2のアルキル基、ピリジニルメチル基、メチル基で置換されていても良いピリジルメチル基であることが好ましい。さらに、 R^4 は、メチル基、ピリジニルメチル基、またはピリジルメチル基であることが、より好ましい。 R^5 は、水素原子であることが好ましい。

置換基の組合わせとしては、 R^1 の置換位置は式(I) - aが2位、式(I) - bが5位であり、 R^1 は、水酸基、または下記式(II)



(式中、Qは、水素原子、カルボキシ基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1また2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、水酸基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリジニル基、1-ベンゾトリアゾリル基を表し、nは1ないし4を表す。)であり； R^2 は、置換位置が9位または10位のハロゲン原子、シアノ基またはトリフルオロメチル基であり； R^3 は、水素原子であり； R^4 は、メチル基、ピリジニルメチル基、またはピリジルメチル基であり； R^5 は、水素原子である

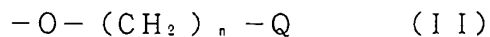
ことが好ましい。

本発明の第三の態様は、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基であり、A が酸素原子、基： $-SO_n-$ （ n は0～2）または基： $-N(R^6)-$ 、である前記式（I）で表される化合物またはその塩である。式中の置換基、 $R^1 \sim R^5$ 並びにA中に定義される置換基 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式（I）と同一である。この場合、Aが基： $-SO_n-$ （ n は0～2）であることが好ましく、Aが硫黄原子であることがより好ましい。また、この場合における好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせは第2の態様と同様であるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明の第四の態様は、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基であり、A がカルボニル基である前記式（I）で表される化合物またはその塩である。式中の置換基、A、 $R^1 \sim R^5$ 、 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式（I）と同一である。この場合における好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせは第2の態様と同様であるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

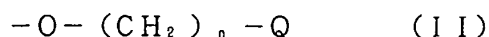
本発明の第五の態様は、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基であり、A が単結合である前記式（I）で表される化合物またはその塩である。式中の置換基、A、 $R^1 \sim R^5$ 、 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式（I）と同一である。この場合における好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせを以下に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

R^1 は、置換位置は2位が好ましく、水酸基、1-メチルヘキサヒドロアゼピン-4-イルオキシ基、または下記式（II）



(式中、Qは、水素原子、カルボキシル基、炭素原子数1ないし6のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、水酸基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同時に水素原子でなく、互いに結合して環状に成っていても良い)、ピラジニル基、ピリミジニル基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-モルホリニル基もしくは2-ベンゾイミダゾリル基を表し、nは1ないし4を表す)であることが好ましい。

また、 R^1 は、置換位置が2位であり、水酸基、または下記式 (I I)



(式中、Qは、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同時に水素原子でなく、互いに結合して環状に成っていても良い)を表し、nは1ないし4を表す。)であることが、より好ましい。

R^2 、 R^3 が同時に水素原子でないことが好ましく、 R^2 の置換位置が9もしくは10位であり、 R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり、 R^3 が水素原子であることが好ましい。

R^4 は、水素原子、炭素原子数1または2のアルキル基、ピリミジニルメチル基、メチル基で置換されていても良いピリジルメチル基であることが好ましい。さらに、 R^4 は、メチル基、ピリミジニルメチル基、またはピリジルメチル基であることが、より好ましい。 R^5 は、水素原子であることが好ましい。

置換基の組合わせとしては、 R^1 の置換位置はが 2 位であり、 R^1 は、水酸基、または下記式 (I I)



(式中、Qは、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基であり、同一または異なっているいても良く、互いに結合して環状に成っているいても良い)を表し、nは 1 ないし 4 を表す。)であり； R^2 は、置換位置が 9 位または 10 位のハロゲン原子、シアノ基またはトリフルオロメチル基であり； R^3 は、水素原子であり； R^4 は、メチル基、ピリジニルメチル基、またはピリジルメチル基であり； R^5 は、水素原子であることが好ましい。

本発明の第六の態様は、 Y^1 が窒素原子であり、 Y^2 、 Y^3 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である前記 (I) の化合物またはその塩である。式中の A、置換基、 $R^1 \sim R^5$ 並びに A 中に定義される置換基 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式 (I) と同一である。この場合における好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせは上記と同様である。

本発明の第七の態様は、 Y^3 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である前記式 (I) の化合物またはその塩である。式中の A、置換基、 $R^1 \sim R^5$ 並びに A 中に定義される置換基 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式 (I) と同一である。この場合における好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせは上記と同様である。

本発明の第八の態様は、 Z^1 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^2 、 Z^3 、 Z^4 がすべてメチン基である前記式 (I) の化合物またはその塩である。式中の A、置換基、 $R^1 \sim R^5$ 並びに A 中に定義される置換基 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式

(I) と同一である。この場合における好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせは上記と同様である。

本発明の第九の態様は、 Z^2 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^1 、 Z^3 、 Z^4 がすべてメチン基である前記式 (I) の化合物またはその塩である。式中の A、置換基、 $R^1 \sim R^5$ 並びに A 中に定義される置換基 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式 (I) と同一である。この場合における好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせは上記と同様である。

本発明の第十の態様は、 Z^3 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^1 、 Z^2 、 Z^4 がすべてメチン基である前記式 (I) の化合物またはその塩である。式中の A、置換基、 $R^1 \sim R^5$ 並びに A 中に定義される置換基 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式 (I) と同一である。この場合における好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせは上記と同様である。

本発明の第十一の態様は、 Z^4 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^1 、 Z^2 、 Z^3 がすべてメチン基である前記式 (I) の化合物またはその塩である。式中の A、置換基、 $R^1 \sim R^5$ 並びに A 中に定義される置換基 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式 (I) と同一である。この場合における好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせは上記と同様である。

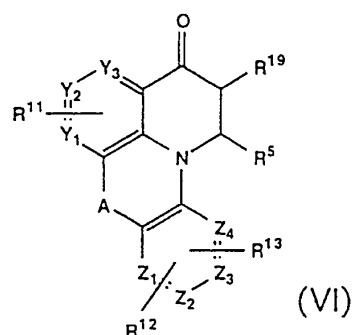
本発明の第十二の態様は、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が 0 であり、A がメチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-SO_n$ (n は 0 ～ 2) —、基： $-N(R^6)$ —、基： $-CR^7(OR^8)$ — または基： $-C(=N-R^9)$ — である式 (I) で表される化合物またはその塩である。その際の A、 $R^1 \sim R^5$ の置換基及び A 中に定義される $R^6 \sim R^{10}$ は前記式 (I) と同様であ

る。

本発明の第十三態様は、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が1であり、
Aが単結合である式(I)で表される化合物またはその塩である。その際のA、
 $R^1 \sim R^5$ の置換基及びA中に定義される $R^6 \sim R^{10}$ は前期式(I)と同様であ
る。

本発明の第十四の態様は、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が2で
あり、Aが単結合、メチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-SO_n$
(n は0~2) -、基： $-N(R^6)-$ 、基： $-CR^7(OR^8)-$ または基：
 $-C(=N-R^9)-$ である式(I)で表される化合物またはその塩。その際の
A、 $R^1 \sim R^5$ の置換基及びA中に定義される $R^6 \sim R^{10}$ は上記と同様であ
る。

また、本発明の第十五の態様は、下記式(VI)



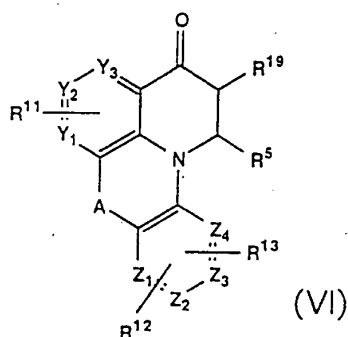
(式中、Aは、単結合、メチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-SO_n$
(n は0~2) -、基： $-N(R^6)-$ 基： $-CR^7(OR^8)-$ または基：
 $-C(=N-R^9)-$ を表し； $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ はメチン基または窒素原
子を表し； R^5 は、水素原子またはメチル基を表し； R^6 は、水素原子、炭素原

子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基を表し； R^7 は水素原子または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^8 は、水素原子または炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基を表し； R^7 のアルコキシ基と R^8 のアルキル基は結合して環状になっていても良く； R^9 は、水素原子、水酸基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、カルボキシメチルオキシ基、または基： $-NR^{10}R^{10}$ (R^{10} は同一でも異なっても良い) を表し； R^{10} は、水素原子または炭素原子数 1 または 2 のアルキル基を表し； R^{11} は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1 個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いアミノ基、炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、または 4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数 1 ないし 6 の直鎖のアルコキシ基を表し； R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても

良い水酸基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^{19} は、水素原子、ハロゲン原子、基： $-M-G$ （ M は酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、 G は、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で 1 または 2 置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 または 2 置換されていても良いフェニル基を表す）、 α -ヒドロキシベンジル基、メチル基、またはハロゲノメチル基を表す。但し、 A が単結合、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合； A が酸素原子または基： $-SO_n$ （ n は 0～2）であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基であり、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{19} がすべて水素原子である場合； A が硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^5 、 R^{11} 及び R^{19} がそれぞれ水素原子であり、 R^{12} 及び R^{13} のいずれか一方が水素原子、他方が 10 位のフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、または 11 位の塩素原子である場合； A が硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} がそれぞれ水素原子であり、 R^{19} が臭素原子またはメチル基である場合； A が硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{19} がそれぞれ水素原子であり、 R^{11} が 4 位の塩素原子である場合； A が硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^5 、 R^{11} 、 R^{13} 及び R^{19} がそれぞれ水素原子であり、 R^{12} が 9 位、10 位また

は11位のトリフロロメチル基である場合；Aが硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^5 、 R^{13} 及び R^{19} がそれぞれ水素原子であり、 R^{11} が4位のメチル基であり、 R^{12} が10位のトリフロロメチル基である場合；Aが単結合、 Y^1 、 Y^2 がメチン基、 Y^3 が窒素原子、 $Z^1 \sim Z^4$ がメチン基、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{19} がすべて水素原子である場合を除く。)で表される、前記式(I)の化合物またはその塩の合成のための有用な化合物またはその塩である。

また、本発明の第十六の態様は、前記式(I)の該誘導体化合物の製造方法である。下記式(VI)



(式中、Aは、単結合、メチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-\text{SO}_n$ 、

(n は0~2) -、基： $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、基： $-\text{CR}^7(\text{OR}^8)-$ または基： $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^9)-$ を表し； $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ はメチン基または窒素原子を表し； R^5 は、水素原子またはメチル基を表し； R^6 は、水素原子、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基を表し； R^7 は水素原子または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^8 は、水素原子また

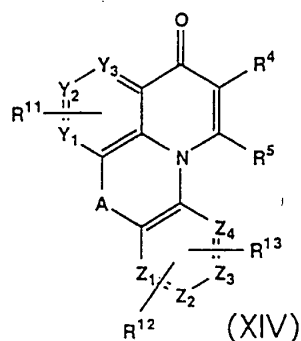
は炭素原子数1ないし4のアルキル基を表し； R^7 のアルコキシ基と R^8 のアルキル基は結合して環状になっていても良く； R^9 は、水素原子、水酸基、炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、カルボキシメチルオキシ基、または基： $-NR^{10}R^{10}$ （ R^{10} は同一でも異なっても良い）を表し； R^{10} は、水素原子または炭素原子数1または2のアルキル基を表し； R^{11} は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても良いアミノ基、炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数1ないし6の直鎖のアルコキシ基を表し； R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^{14} は、水素原子、ハロゲン原子、基： $-M-G$ （ M は酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、 G は、ハロゲン原子・水酸基・メルカプ

ト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で 1 または 2 置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 または 2 置換されていても良いフェニル基を表す)、 α -ヒドロキシベンジル基、メチル基、またはハロゲノメチル基を表す。) で表される化合物またはその塩を、必要に応じて、塩基性条件下、下記式 (XVII)



(式中、 R^{22} は、水素原子、メチル基、炭素原子数 3 ないし 6 の環状アルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で 1 または 2 置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に 1 または 2 置換されていても良いフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で 1 または 2 置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても

良いピリジル基、モルホリル基、トリアゾリル基、フリル基、チエニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、キノリル基、インドリル基、ナフチル基を表す。) で表されるアルデヒド誘導体と反応させた後、脱水により生じたエノンの二重結合を環内に異性化した化合物もしくはそのままの化合物に酸化反応を行うか、フェノール、アニリン、N-メチルアニリン、トリアゾール、イミダゾール、モルホリン等と反応させた後、酸化反応を行うか、または、酸化反応により得られた下記式 (XIV)



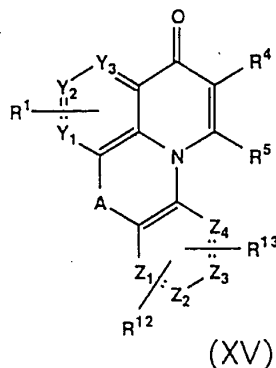
(式中、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ 、A及びA中に定義される R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 もしくは R^{10} は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物へ誘導するか、適当な置換基変換を行うか、必要に応じて R^{11} の脱保護を行い、下記式 (XVII)



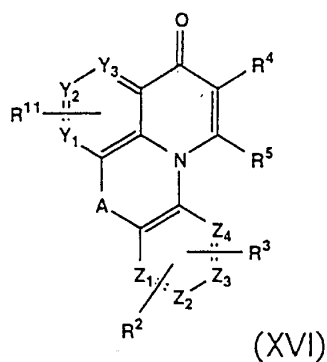
(式中、Xはハロゲン原子、 R^{23} は、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、2, 2-ジエトキシエチル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝のアルカノイル基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニル基、または基： $-(CH_2)_n$ 。-Q (Qは、水素

原子、カルボキシ基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていてもよいカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていてもよい炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、1個のカルボキシ基もしくは炭素原子数1または2のアルコシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジルカルボニル基、モルホルリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、基：
 $-NR^{2+}R^{2+}$ (R^{2+} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていてもよいピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリ

ル基、4-メトキシフェノキシ基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-ホルボリニル基、2-ベンゾイミダゾリル基であり、nは1ないし6を表す)を表す。)で表される反応性ハロゲン誘導体と反応させて下記式(XV)

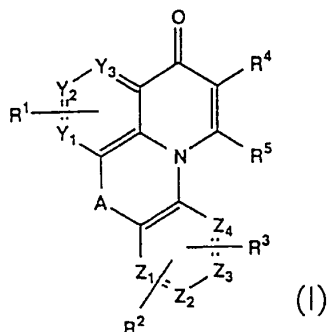


(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ 、A及びA中に定義される R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 もしくは R^{10} は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物を得て、適当な置換基変換を行うか、上記式(XIV)で表される化合物から適当な置換基変換を行い、下記式(XVI)



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ 、A及びA中に定義される R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 もしくは R^{10} は前記と同一の意味を表す)

す。)で表される化合物を得てから必要に応じてR¹¹の脱保護を行い、上記式(XVII)で表される反応性ハロゲン誘導体と反応させることによる、下記式(I)



(式中、R¹、R²、R³、R⁴ およびR⁵、Y¹～Y³、Z¹～Z⁴、A及びA中に定義されるR⁶、R⁷、R⁸、R⁹ もしくはR¹⁰は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物、またはその塩の製造方法である。

また、本発明の第十七の態様は、前記式(I)で表される化合物またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有する、cGMP-PDE阻害作用が有効な疾患の予防剤または治療剤である。

また、本発明の第十八の態様は、前記式(I)で表される化合物またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有する、肺高血圧症の予防剤または治療剤である。

また、本発明の第十九の態様は、前記式(I)で表される化合物またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有する、虚血性心疾患の予防剤または治療剤である。

また、本発明の第二十の態様は、前記式(I)で表される化合物またはその塩

の少なくとも一つを有効成分として含有する、勃起不全の予防剤または治療剤である。

また、本発明の第二十一の態様は、前記式 (I) で表される化合物またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有する、女性性的機能不全の予防剤または治療剤である。

本発明の医薬組成物は、経口剤、鼻腔内投与製剤、尿道内投与製剤、経皮製剤あるいは経粘膜投与製剤の形態で患者に投与することが好ましい。より好ましくは、経口投与剤、鼻腔内投与用製剤または尿道内投与製剤が用いられる。

図面の簡単な説明

図 1 は、式 (I I I) で表される化合物から製造法 1 または製造法 2 により式 (V I) で表される化合物を製造する反応系統図である。

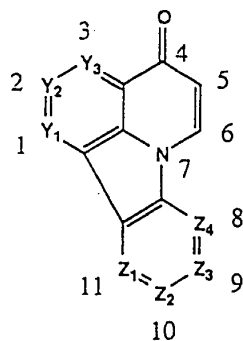
図 2 は、式 (V I) で表される化合物から製造法 1 により式 (I) で表される化合物を製造する反応系統図である。

図 3 は、実施例 4、8 及び 81 の化合物の構造式である。

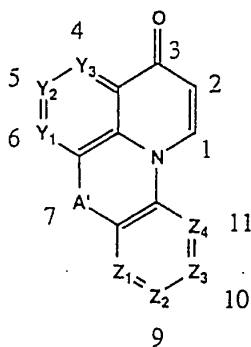
発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明化合物である縮合 4 環系ヘテロ環化合物の置換基の置換位置の位置番号を以下に示す。式 (I) において、A が単結合である場合を式 (I) - a として表し、A が単結合以外の場合 (式中 A' で表す) を式 (I) - b として表す。



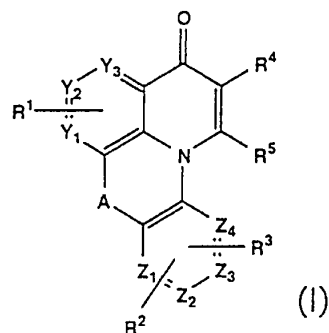
(I)-a



(I)-b

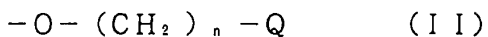
式 (I) - a の場合、 Y^1 の位置が 1 位、 Y^2 の位置が 2 位、 Y^3 の位置が 3 位、 Z^4 の位置が 8 位、 Z^3 の位置が 9 位、 Z^2 の位置が 10 位、 Z^1 の位置が 11 位となる。すなわち、 R^1 の結合位置は 1 位、2 位もしくは 3 位であり、 R^2 または R^3 の結合位置は 8 位、9 位、10 位もしくは 11 位であり、 R^4 の結合位置は 5 位であり、 R^5 の結合位置は 6 位であることを表す。また、式 (I) - b の場合、 Y^1 の位置が 6 位、 Y^2 の位置が 5 位、 Y^3 の位置が 4 位、 Z^1 の位置が 8 位、 Z^2 の位置が 9 位、 Z^3 の位置が 10 位、 Z^4 の位置が 11 位、 A' が 7 位となる。すなわち、 R^1 の結合位置は 4 位、5 位もしくは 6 位であり、 R^2 または R^3 の結合位置は 8 位、9 位、10 位もしくは 11 位であり、 R^4 の結合位置は 2 位であり、 R^5 の結合位置は 1 位であることを表す。

す。



本発明の化合物は前記式 (I) で表される。式中、A は、単結合、メチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-\text{SO}_n$ (n は 0 ~ 2) -、基： $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、基： $-\text{CR}^7(\text{OR}^8)-$ または基： $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^9)-$ を表す。 $\text{Y}^1 \sim \text{Y}^3$ 及び $\text{Z}^1 \sim \text{Z}^4$ はメチン基または窒素原子を表す。 R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシ基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシ-1-プロペニルオキシ基、2-ヒドロキシペンチルオキシ基、2, 2-ジエトキシエトキシ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニルオキシ基、1 個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いアミノ基、水酸基・カルボキシ基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 3 のアルキルチオ基、1-メチルヘ

キサヒドロアゼピン-4-イルオキシ基または下記式 (I I)



(式中、Qは、水素原子、カルボキシル基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていてもよいカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていてもよい炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、1個のカルボキシル基もしくは炭素原子数1または2のアルコシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていてもよいフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基も

しくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていて
も良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オ
キサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基、1-ベンゾトリアゾリル
基、4-モルホリニル基、2-ベンゾイミダゾリル基を表し、nは1ないし6を
表す)を表す。

より詳細にはハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子を表し；炭
素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エ
トキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル
基、シクロプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシ
カルボニル基等を表し；保護されていても良い水酸基とは、水酸基、トリメチル
シリルオキシ基、t-ブチルジメチルシリルオキシ基、メトキシメチルオキシ基
等を表し；保護されていても良いメルカプト基とはフェニルチオ基、ベンジルチ
オ基等を表し；炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝のアルカノイルオキシ基
とは、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ピバロイルオ
キシ基等を表し；フェニル基もしくはピリジル基で置換されたカルボニルオキシ
基とは、ベンゾイルオキシ基、ニコチノイルオキシ基、イソニコチノイルオキシ
基等を表し；1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖
または分枝鎖のアルキル基とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プ
ロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロ
キシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基等を表し；炭素原子数1ないし4のアル
キル基で1または2置換されていても良いアミノ基とは、メチルアミノ基、ジ
メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、

n-ブチルアミノ基等を表し；水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、3-ヒドロキシプロピルチオ基、カルボキシメチルチオ基、3-ピリジルメチルチオ基等を表し；下記式（I I）



（式中、Qは、水素原子、カルボキシル基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、1個のカルボキシル基もしくは炭素原子数1または2のアルコシカルボニル基で置換されていても良いピペリジルカルボニル基、モルホルルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、基： $-NR^{21}R^{24}$ （ R^{21} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっても良く、互いに結合して環状に成っていても良い）、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1

または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていて、
も良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-モルホリニル基、2-ベンゾイミダゾリル基を表し、nは1ないし6を表す)とは、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基、カルボキシメチルオキシ基、2-カルボキシエチルオキシ基、3-カルボキシプロピルオキシ基、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-エトキシエトキシ基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ基、メトキシカルボニルメチルオキシ基、エトキシカルボニルメチルオキシ基、n-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、i-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、n-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、t-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、n-ペンチルオキシカルボニルメチルオキシ基、n-ヘキシルオキシカルボニルメチルオキシ基、シクロプロピルオキシカルボニルメチルオキシ基、シクロヘキシルオキシカルボニルメチルオキシ基、2-(メトキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(エトキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(n-プロポキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(i-プロポキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(n-ブトキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(t-ブトキシカルボニル)エチルオキシ

基、2-(n-ペンチルオキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(n-ヘキシルオキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(シクロプロピルオキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(シクロヘキシルオキシカルボニル)エチルオキシ基、3-(メトキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(エトキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(n-プロポキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(i-プロポキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(n-ブトキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(t-ブトキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(n-ペンチルオキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(n-ヘキシルオキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(シクロプロピルオキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(シクロヘキシルオキシカルボニル)プロピルオキシ基、N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチルオキシ基、N-メチルカルバモイルメチルオキシ基、N,N-ジメチルカルバモイルメチルオキシ基、N-エチルカルバモイルメチルオキシ基、N,N-ジエチルカルバモイルメチルオキシ基、N-n-プロピルカルバモイルメチルオキシ基、N-n-ブチルカルバモイルメチルオキシ基、3-ヒドロキシ-2-オキソプロピルオキシ基、4-ヒドロキシ-3-オキソブチルオキシ基、5-ヒドロキシ-4-オキソペンチルオキシ基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチルオキシ基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチルオキシ基、6-ヒドロキシ-2-オキソヘキシルオキシ基、5-メルカプト-2-オキソペンチルオキシ基、4-カルボキシ-1-ピペリジルカルボニルメチルオキシ基、4-メトキシカルボニル-1-ピペリジルカルボニルメチルオキシ基、4-エトキシカルボニル-1-ピペリジルカルボニルメチルオキシ基、4-モルホリルカルボニルメチルオキシ基、2-ヒドロキシエチルオキシ

シ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、2-メルカプトエチルオキシ基、3-メルカプトプロピルオキシ基、4-メルカプトブチルオキシ基、2-アミノエチルオキシ基、3-アミノプロピルオキシ基、4-アミノブチルオキシ基、2-N, N-ジメチルアミノエチルオキシ基、3-N, N-ジメチルアミノプロピルオキシ基、4-N, N-ジメチルアミノブチルオキシ基、2-N, N-ジイソプロピルアミノエチルオキシ基、3-N, N-ジイソプロピルアミノプロピルオキシ基、4-N, N-ジイソプロピルアミノブチルオキシ基、2-(1-ピペリジル)エチルオキシ基、3-(1-ピペリジル)プロピルオキシ基、4-(1-ピペリジル)ブチルオキシ基、ベンジルオキシ基、2-フルオロベンジルオキシ基、2-クロロベンジルオキシ基、2-ブロモベンジルオキシ基、3-フルオロベンジルオキシ基、3-クロロベンジルオキシ基、3-ブロモベンジルオキシ基、4-フルオロベンジルオキシ基、4-クロロベンジルオキシ基、4-ブロモベンジルオキシ基、2-ヒドロキシベンジルオキシ基、3-ヒドロキシベンジルオキシ基、4-ヒドロキシベンジルオキシ基、2-メルカプトベンジルオキシ基、3-メルカプトベンジルオキシ基、4-メルカプトベンジルオキシ基、2-メトキシベンジルオキシ基、3-メトキシベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基、2-エトキシベンジルオキシ基、3-エトキシベンジルオキシ基、4-エトキシベンジルオキシ基、2-メチルチオベンジルオキシ基、3-メチルチオベンジルオキシ基、4-メチルチオベンジルオキシ基、2-エチルチオベンジルオキシ基、3-エチルチオベンジルオキシ基、4-エチルチオベンジルオキシ基、2-メトキシカルボニルベンジルオキシ基、3-メトキシカルボニルベンジルオキシ基、4-メトキシカルボニルベンジ

ルオキシ基、2-エトキシカルボニルベンジルオキシ基、3-エトキシカルボニルベンジルオキシ基、4-エトキシカルボニルベンジルオキシ基、2-t-ブトキシカルボニルベンジルオキシ基、3-t-ブトキシカルボニルベンジルオキシ基、4-t-ブトキシカルボニルベンジルオキシ基、2-アセチルアミノベンジルオキシ基、3-アセチルアミノベンジルオキシ基、4-アセチルアミノベンジルオキシ基、2-カルボキシベンジルオキシ基、3-カルボキシベンジルオキシ基、4-カルボキシベンジルオキシ基、2-アミノベンジルオキシ基、3-アミノベンジルオキシ基、4-アミノベンジルオキシ基、2-シアノベンジルオキシ基、3-シアノベンジルオキシ基、4-シアノベンジルオキシ基、2-ニトロベンジルオキシ基、3-ニトロベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、2-メチルアミノベンジルオキシ基、3-メチルアミノベンジルオキシ基、4-メチルアミノベンジルオキシ基、2-エチルアミノベンジルオキシ基、3-エチルアミノベンジルオキシ基、4-エチルアミノベンジルオキシ基、2-ジメチルアミノベンジルオキシ基、3-ジメチルアミノベンジルオキシ基、4-ジメチルアミノベンジルオキシ基、2-ジエチルアミノベンジルオキシ基、3-ジエチルアミノベンジルオキシ基、4-ジエチルアミノベンジルオキシ基、2-ヒドロキシメチルベンジルオキシ基、3-ヒドロキシメチルベンジルオキシ基、4-ヒドロキシメチルベンジルオキシ基、2-アセトキシメチルベンジルオキシ基、3-アセトキシメチルベンジルオキシ基、4-アセトキシメチルベンジルオキシ基、2-カルバモイルベンジルオキシ基、3-カルバモイルベンジルオキシ基、4-カルバモイルベンジルオキシ基、2-メチルベンジルオキシ基、3-メチルベンジルオキシ基、4-メチルベンジルオキシ基、2-エチルベンジルオキシ基、3-

－エチルベンジルオキシ基、4－エチルベンジルオキシ基、2－（n－プロピル）ベンジルオキシ基、3－（n－プロピル）ベンジルオキシ基、4－（n－プロピル）ベンジルオキシ基、2－（i－プロピル）ベンジルオキシ基、3－（i－プロピル）ベンジルオキシ基、4－（i－プロピル）ベンジルオキシ基、2－（n－ブチル）ベンジルオキシ基、3－（n－ブチル）ベンジルオキシ基、4－（n－ブチル）ベンジルオキシ基、2－（t－ブチル）ベンジルオキシ基、3－（t－ブチル）ベンジルオキシ基、4－（t－ブチル）ベンジルオキシ基、2, 3－ジフルオロベンジルオキシ基、2, 4－ジフルオロベンジルオキシ基、2, 5－ジフルオロベンジルオキシ基、3, 4－ジフルオロベンジルオキシ基、3, 5－ジフルオロベンジルオキシ基、2, 3－ジクロルベンジルオキシ基、2, 4－ジクロルベンジルオキシ基、2, 5－ジクロルベンジルオキシ基、3, 4－ジクロルベンジルオキシ基、3, 5－ジクロルベンジルオキシ基、2, 3－ジブロモベンジルオキシ基、2, 4－ジブロモベンジルオキシ基、2, 5－ジブロモベンジルオキシ基、3, 4－ジブロモベンジルオキシ基、3, 5－ジブロモベンジルオキシ基、2, 3－ジヒドロキシベンジルオキシ基、2, 4－ジヒドロキシベンジルオキシ基、2, 5－ジヒドロキシベンジルオキシ基、3, 4－ジヒドロキシベンジルオキシ基、3, 5－ジヒドロキシベンジルオキシ基、2, 3－ジメトキシベンジルオキシ基、2, 4－ジメトキシベンジルオキシ基、2, 5－ジメトキシベンジルオキシ基、3, 4－ジメトキシベンジルオキシ基、3, 5－ジメトキシベンジルオキシ基、2, 3－ジエトキシベンジルオキシ基、2, 4－ジエトキシベンジルオキシ基、2, 5－ジエトキシベンジルオキシ基、3, 4－ジエトキシベンジルオキシ基、3, 5－ジエトキシベンジルオキシ基、

2-フルオロ-3-メトキシベンジルオキシ基、2-フルオロ-4-メトキシベンジルオキシ基、2-フルオロ-5-メトキシベンジルオキシ基、3-フルオロ-4-メトキシベンジルオキシ基、3-フルオロ-5-メトキシベンジルオキシ基、3-フルオロ-2-メトキシベンジルオキシ基、4-フルオロ-2-メトキシベンジルオキシ基、5-フルオロ-2-メトキシベンジルオキシ基、4-フルオロ-3-メトキシベンジルオキシ基、5-フルオロ-3-メトキシベンジルオキシ基、2-クロロ-3-メトキシベンジルオキシ基、2-クロロ-4-メトキシベンジルオキシ基、2-クロロ-5-メトキシベンジルオキシ基、3-クロロ-4-メトキシベンジルオキシ基、3-クロロ-5-メトキシベンジルオキシ基、3-クロロ-2-メトキシベンジルオキシ基、4-クロロ-2-メトキシベンジルオキシ基、5-クロロ-2-メトキシベンジルオキシ基、4-クロロ-3-メトキシベンジルオキシ基、5-クロロ-3-メトキシベンジルオキシ基、2-ブロモ-3-メトキシベンジルオキシ基、2-ブロモ-4-メトキシベンジルオキシ基、2-ブロモ-5-メトキシベンジルオキシ基、3-ブロモ-4-メトキシベンジルオキシ基、3-ブロモ-5-メトキシベンジルオキシ基、3-ブロモ-2-メトキシベンジルオキシ基、4-ブロモ-2-メトキシベンジルオキシ基、5-ブロモ-2-メトキシベンジルオキシ基、4-ブロモ-3-メトキシベンジルオキシ基、5-ブロモ-3-メトキシベンジルオキシ基、2-シアノ-3-メトキシベンジルオキシ基、2-シアノ-4-メトキシベンジルオキシ基、2-シアノ-5-メトキシベンジルオキシ基、3-シアノ-4-メトキシベンジルオキシ基、3-シアノ-5-メトキシベンジルオキシ基、3-シアノ-2-メトキシベンジルオキシ基、4-シアノ-2-メトキシベンジルオキシ基、5-シ

アノ-2-メトキシベンジルオキシ基、4-シアノ-3-メトキシベンジルオキシ基、5-シアノ-3-メトキシベンジルオキシ基、2-フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ基、5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ基、6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-メチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-メチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-エチル-3-ピリジルメチルオキシ基、5-t-ブチル-3-ピリジルメチルオキシ基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジルメチルオキシ基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジルメチルオキシ基、2-ピリジルメチルオキシ基、3-ピリジルメチルオキシ基、4-ピリジルメチルオキシ基、6-エチル-2-ピリジルメチルオキシ基、6-メトキシカルボニル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-カルボキシ-3-ピリジルメチルオキシ基、6-カルボキシ-2-ピリジルメチルオキシ基、4-アミノ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-アミノ-3-ピリジルメチルオキシ基、2-アミノ-4-ピリジルメチルオキシ基、4-カルボキシ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-カルボキシ-3-ピリジルメチルオキシ基、4-アセチルアミノ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-アセチルアミノ-3-ピリジルメチルオキシ基、2-アセチルアミノ-4-ピリジルメチルオキシ基、4-メチルチオ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-メチルチオ-3-ピリジルメチルオキシ基、3-メチルチオ-4-ピリジルメチルオキシ基、4-メルカプト-2-ピリジルメチルオキシ基、5-メルカプト-3-ピリジルメチルオキシ基、3-メルカプト-4-ピリジルメチルオキシ基、4-メトキシ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-メトキシ-3-ピ

リジルメチルオキシ基、3-メトキシ-4-ピリジルメチルオキシ基、4-ヒドロキシ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-ヒドロキシ-3-ピリジルメチルオキシ基、3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチルオキシ基、4-フルオロ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-フルオロ-2-ピリジルメチルオキシ基、4-フルオロ-3-ピリジルメチルオキシ基、5-フルオロ-3-ピリジルメチルオキシ基、2-フルオロ-4-ピリジルメチルオキシ基、2-フルオロ-4-ピリジルメチルオキシ基、4-クロロ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-クロロ-2-ピリジルメチルオキシ基、4-クロロ-3-ピリジルメチルオキシ基、5-クロロ-3-ピリジルメチルオキシ基、2-クロロ-4-ピリジルメチルオキシ基、2-クロロ-4-ピリジルメチルオキシ基、4-ブロモ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-ブロモ-2-ピリジルメチルオキシ基、4-ブロモ-3-ピリジルメチルオキシ基、5-ブロモ-3-ピリジルメチルオキシ基、2-ブロモ-4-ピリジルメチルオキシ基、2-ブロモ-4-ピリジルメチルオキシ基、4-シアノ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-シアノ-2-ピリジルメチルオキシ基、4-シアノ-3-ピリジルメチルオキシ基、5-シアノ-3-ピリジルメチルオキシ基、2-シアノ-4-ピリジルメチルオキシ基、2-シアノ-4-ピリジルメチルオキシ基、4-ニトロ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-ニトロ-3-ピリジルメチルオキシ基、4-ジメチルアミノ-2-ピリジルメチルオキシ基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジルメチルオキシ基、4-カルバモイル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-カルバモイル-3-ピリジルメチルオキシ基、2-ピラジニルメチルオキシ基、2-ピリミジニルメチルオキシ基、4-ピリミジニルメチルオキシ基、5-ピリミジニルメチルオキシ基、2-フリルメチルオキシ

基、3-フリルメチルオキシ基、2-チエニルメチルオキシ基、3-チエニルメチルオキシ基、3-オキサジアゾリルメチルオキシ基、2-(4-メトキシフェノキシ)エチルオキシ基、3-(4-メトキシフェノキシ)プロピルオキシ基、4-(4-メトキシフェノキシ)ブチルオキシ基、1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ基、2-(1-ベンゾトリアゾリル)エチルオキシ基、3-(1-ベンゾトリアゾリル)プロピルオキシ基、4-(1-ベンゾトリアゾリル)ブチルオキシ基、4-モルホリニルメチルオキシ基、2-(4-モルホリニル)エチルオキシ基、3-(4-モルホリニル)プロピルオキシ基、4-(4-モルホリニル)ブチルオキシ基、2-ベンゾイミダゾリルメチルオキシ基、2-(2-ベンゾイミダゾリル)エチルオキシ基、3-(2-ベンゾイミダゾリル)プロピルオキシ基、4-(2-ベンゾイミダゾリル)ブチルオキシ基等を表す。

好ましくは、R¹の置換位置は式(I)-aの場合は2位、式(I)-bの場合は5位であり、R¹は、水酸基、メトキシ基、カルボキシメチルオキシ基、2-カルボキシエチルオキシ基、3-カルボキシプロピルオキシ基、メトキシカルボニルメチルオキシ基、エトキシカルボニルメチルオキシ基、n-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、i-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、n-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、t-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチルオキシ基、N-エチルカルバモイルメチルオキシ基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチルオキシ基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチルオキシ基、2-ヒドロキシエチルオキシ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、2-アミノエチルオキシ基、3-アミノプロピルオキシ基、4-アミノブチルオキシ基、2-N, N-ジ

メチルアミノエチルオキシ基、3-N, N-ジメチルアミノプロピルオキシ基、4-N, N-ジメチルアミノブチルオキシ基、2-N, N-ジイソプロピルアミノエチルオキシ基、3-N, N-ジイソプロピルアミノプロピルオキシ基、4-N, N-ジイソプロピルアミノブチルオキシ基、2-(1-ピペリジル)エチルオキシ基、3-(1-ピペリジル)プロピルオキシ基、4-(1-ピペリジル)ブチルオキシ基、ベンジルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ基、5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ基、6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-メチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-メチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-エチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-エチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-t-ブチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-t-ブチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジルメチルオキシ基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジルメチルオキシ基、2-ピリジルメチルオキシ基、3-ピリジルメチルオキシ基、4-ピリジルメチルオキシ基、2-ピラジニルメチルオキシ基、2-ピリミジニルメチルオキシ基、4-ピリミジニルメチルオキシ基、5-ピリミジニルメチルオキシ基、1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ基、2-(1-ベンゾトリアゾリル)エチルオキシ基、3-(1-ベンゾトリアゾリル)プロピルオキシ基、4-(1-ベンゾトリアゾリル)ブチルオキシ基を表す。

より好ましくは、R¹ は、水酸基、メトキシ基、カルボキシメチルオキシ基、2-カルボキシエチルオキシ基、3-カルボキシプロピルオキシ基、N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチルオキシ基、N-エチルカルバモイルメチルオキシ

基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチルオキシ基、5-ヒドロキシ-2-オキソ
ペンチルオキシ基、2-ヒドロキシアセチルオキシ基、3-ヒドロキシプロピルオ
キシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、2-アミノエチルオキシ基、3-アミ
ノプロピルオキシ基、4-アミノブチルオキシ基、2-N, N-ジメチルアミノ
エチルオキシ基、3-N, N-ジメチルアミノプロピルオキシ基、4-N, N-
ジメチルアミノブチルオキシ基、2-N, N-ジイソプロピルアミノエチルオキ
シ基、3-N, N-ジイソプロピルアミノプロピルオキシ基、4-N, N-ジイ
ソプロピルアミノブチルオキシ基、2-(1-ピペリジル)エチルオキシ基、3
-(1-ピペリジル)プロピルオキシ基、4-(1-ピペリジル)ブチルオキシ
基、ベンジルオキシ基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ基、
5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-ヒドロキシメチル-
2-ピリジルメチルオキシ基、6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチルオキ
シ基、5-メチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-メチル-2-ピリジルメ
チルオキシ基、5-エチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-エチル-2-ピ
リジルメチルオキシ基、5-t-ブチル-3-ピリジルメチルオキシ基、6-t
-ブチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジ
ルメチルオキシ基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジルメチルオキシ基、2
-ピリジルメチルオキシ基、3-ピリジルメチルオキシ基、4-ピリジルメチル
オキシ基、2-ピラジニルメチルオキシ基、2-ピリミジニルメチルオキシ基、
4-ピリミジニルメチルオキシ基、5-ピリミジニルメチルオキシ基、1-ベン
ゾトリアゾリルメチルオキシ基、2-(1-ベンゾトリアゾリル)エチルオキシ
基、3-(1-ベンゾトリアゾリル)プロピルオキシ基、4-(1-ベンゾトリ

アゾリル基) ブチルオキシ基を表す。

また、式中、 R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、4-モルホルルアセチル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表す。

より詳細には、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子を表し；保護されていても良い水酸基とは、水酸基、トリメチルシリルオキシ基、t-ブチルジメチルシリルオキシ基、メトキシメチルオキシ基等を表し；保護されていても良いメルカプト基とはフェニルチオ基、ベンジルチオ基等を表し；炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基とは、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等を表し；炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等を表し；炭素原子数1ないし4のアルキル基とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブ

チル基等を表し；水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、3-ヒドロキシプロピルチオ基、カルボキシメチルチオ基、3-ピリジルメチルチオ基等を表し；炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、t-ブトキシ基、メトキシカルボニルメチルオキシ基、エトキシカルボニルメチルオキシ基、n-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、i-プロポキシカルボニルメチルオキシ基、n-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、t-ブトキシカルボニルメチルオキシ基、2-(メトキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(エトキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(n-プロポキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(i-プロポキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(n-ブトキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(t-ブトキシカルボニル)エチルオキシ基、2-(n-ペンチルオキシカルボニル)エチルオキシ基、3-(メトキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(エトキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(n-プロポキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(i-プロポキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(n-ブトキシカルボニル)プロピルオキシ基、3-(t-ブトキシカルボニル)プロピルオキシ基、カルボキシメチルオキシ基、2-カルボキシエチルオキシ基、3-カルボキシプロピルオキシ基、4-カルボキシブチルオキシ基、ヒドロキシメチルオキシ基、2-ヒドロキシエ

チルオキシ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、ベンジルオキシ基、2-フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、2-ピリジルメチルオキシ基、3-ピリジルメチルオキシ基、4-ピリジルメチルオキシ基、2-(2-ピリジル)エチルオキシ基、2-(3-ピリジル)エチルオキシ基、2-(4-ピリジル)エチルオキシ基、3-(2-ピリジル)プロピルオキシ基、3-(3-ピリジル)プロピルオキシ基、3-(4-ピリジル)プロピルオキシ基、4-(2-ピリジル)ブチルオキシ基、4-(3-ピリジル)ブチルオキシ基、4-(4-ピリジル)ブチルオキシ基、等を表す。

好ましくは、 R^2 の置換位置は式(I)-aの場合及び式(I)-bの場合、9位または10位であり、 R^2 は水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基を表す。

より好ましくは、 R^2 の置換位置が式(I)-aの場合9位の、式(I)-bの場合9位または10位の、塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基またはシアノ基を表す。

また、式中、 R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表す。

より詳細には、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等を表し；保護されていても良い水酸基とは、水酸基、トリメチルシリルオキシ基、*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基、メトキシメチルオキシ基等を表し；炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、*n*

ープロポキシ基、iープロポキシ基、シクロプロポキシ基、nーブトキシ基、tーブトキシ基等を表す。

好ましくは、 R^3 は、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メトキシ基、エトキシ基、nープロポキシ基、iープロポキシ基、nーブトキシ基、tーブトキシ基を表す。より好ましくは、 R^3 は、水素原子を表す。

R^2 と R^3 は、同時に水素原子でないことが好ましい。

R^2 、 R^3 の組み合わせは、 R^2 の置換位置が9もしくは10位であり、 R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり、 R^3 が水素原子であることが好ましい。

また、式中、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、基： $-M-G$ (M は酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、 G は、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基を表す)、炭素原子数3ないし6の環状アルキル基で置換されていても良い炭素原子数1または2のアルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シア

ノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1または2置換されていても良いベンジル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良いピリジルメチル基、モルホルルメチル基、トリアゾルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピリミジニルメチル基、ピラジニルメチル基、ピロリルメチル基、イミダゾリルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、ナフチルメチル基、ベンゾイル基、または α -ヒドロキシベンジル基を表す。

より詳細には、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等を表し；炭素原子数3ないし6の環状アルキル基で置換されていても良い炭素原子数1または2のアルキル基とは、メチル基、エチル基、シクロプロピルメチル基、シクロヘキシルメチル基等を表し；基： $-M-G$ （Mは酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、Gは、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換され

たアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基を表す)におけるGとは、フェニル基、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-メルカプトフェニル基、3-メルカプトフェニル基、4-メルカプトフェニル基、2-メチルチオフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、2-エチルチオフェニル基、3-エチルチオフェニル基、4-エチルチオフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-n-プロポキシフェニル基、3-n-プロポキシフェニル基、4-n-プロポキシフェニル基、2-i-プロポキシフェニル基、3-i-プロポキシフェニル基、4-i-プロポキシフェニル基、2-n-ブトキシフェニル基、3-n-ブトキシフェニル基、4-n-ブトキシフェニル基、2-t-ブトキシフェニル基、3-t-ブトキシフェニル基、4-t-ブトキシフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2-t-ブトキシカルボニルフェニル基、3-t-ブトキシカルボニルフェニル基、4-t-ブトキシカルボニルフェニル基、2-アセチルアミノフェニル基、

3-アセチルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、2-カルボキシフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-メチルアミノフェニル基、3-メチルアミノフェニル基、4-メチルアミノフェニル基、2-エチルアミノフェニル基、3-エチルアミノフェニル基、4-エチルアミノフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-ジエチルアミノフェニル基、3-ジエチルアミノフェニル基、4-ジエチルアミノフェニル基、2-ヒドロキシメチルフェニル基、3-ヒドロキシメチルフェニル基、4-ヒドロキシメチルフェニル基、2-アセトキシメチルフェニル基、3-アセトキシメチルフェニル基、4-アセトキシメチルフェニル基、2-カルバモイルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-(n-プロピル)フェニル基、3-(n-プロピル)フェニル基、4-(n-プロピル)フェニル基、2-(i-プロピル)フェニル基、3-(i-プロピル)フェニル基、4-(i-プロピル)フェニル基、2-(n-ブチル)フェニル基、3-(n-ブチル)フェニル基、4-(n-ブチル)フェニル基、2-(t-ブチル)フェニル基、3-(t-ブチル)フェニル基、4-(t-ブチル)フェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロ

フェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロルフェニル基、2, 4-ジクロルフェニル基、2, 5-ジクロルフェニル基、3, 4-ジクロルフェニル基、3, 5-ジクロルフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、2, 5-ジブロモフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 3-ジヒドロキシフェニル基、2, 4-ジヒドロキシフェニル基、2, 5-ジヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、3, 5-ジヒドロキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、2, 3-ジエトキシフェニル基、2, 4-ジエトキシフェニル基、2, 5-ジエトキシフェニル基、3, 4-ジエトキシフェニル基、3, 5-ジエトキシフェニル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-フルオロ-4-メトキシフェニル基、2-フルオロ-5-メトキシフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、3-フルオロ-5-メトキシフェニル基、3-フルオロ-2-メトキシフェニル基、4-フルオロ-2-メトキシフェニル基、5-フルオロ-2-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、5-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-クロロ-3-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-メトキシフェニル基、2-クロロ-5-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-5-メトキシフェニル基、3-クロロ-2-メトキシフェニル基、4-クロロ-2-メトキシフェニル基、5-クロロ-2-メトキシフェニル基、4-クロロ-3-メトキシフェニル基、5-クロロ-3-メトキシフェニル基、2-ブロモ-3-メトキシフェニル基、2-ブロモ-4-

メトキシフェニル基、2-ブロモ-5-メトキシフェニル基、3-ブロモ-4-メトキシフェニル基、3-ブロモ-5-メトキシフェニル基、3-ブロモ-2-メトキシフェニル基、4-ブロモ-2-メトキシフェニル基、5-ブロモ-2-メトキシフェニル基、4-ブロモ-3-メトキシフェニル基、5-ブロモ-3-メトキシフェニル基、2-シアノ-3-メトキシフェニル基、2-シアノ-4-メトキシフェニル基、2-シアノ-5-メトキシフェニル基、3-シアノ-4-メトキシフェニル基、3-シアノ-5-メトキシフェニル基、3-シアノ-2-メトキシフェニル基、4-シアノ-2-メトキシフェニル基、5-シアノ-2-メトキシフェニル基、4-シアノ-3-メトキシフェニル基、5-シアノ-3-メトキシフェニル基を表し；ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1または2置換されていても良いベンジル基とは、2-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-フルオロベンジル基、3-クロロベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-クロロベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、3-ヒドロキシベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-メルカプトベンジル基、3-メルカプトベンジル基、4-メルカプトベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-エトキシベンジル基、3-

ーエトキシベンジル基、4ーエトキシベンジル基、2ーメチルチオベンジル基、
3ーメチルチオベンジル基、4ーメチルチオベンジル基、2ーエチルチオベンジ
ル基、3ーエチルチオベンジル基、4ーエチルチオベンジル基、2ーメトキシカ
ルボニルベンジル基、3ーメトキシカルボニルベンジル基、4ーメトキシカルボ
ニルベンジル基、2ーエトキシカルボニルベンジル基、3ーエトキシカルボニル
ベンジル基、4ーエトキシカルボニルベンジル基、2ーtーブトキシカルボニル
ベンジル基、3ーtーブトキシカルボニルベンジル基、4ーtーブトキシカルボ
ニルベンジル基、2ーアセチルアミノベンジル基、3ーアセチルアミノベンジ
ル基、4ーアセチルアミノベンジル基、2ーカルボキシベンジル基、3ーカルボキ
シベンジル基、4ーカルボキシベンジル基、2ーアミノベンジル基、3ーアミノ
ベンジル基、4ーアミノベンジル基、2ーシアノベンジル基、3ーシアノベンジ
ル基、4ーシアノベンジル基、2ーニトロベンジル基、3ーニトロベンジル基、
4ーニトロベンジル基、2ーメチルアミノベンジル基、3ーメチルアミノベンジ
ル基、4ーメチルアミノベンジル基、2ーエチルアミノベンジル基、3ーエチル
アミノベンジル基、4ーエチルアミノベンジル基、2ージメチルアミノベンジ
ル基、3ージメチルアミノベンジル基、4ージメチルアミノベンジル基、2ージエ
チルアミノベンジル基、3ージエチルアミノベンジル基、4ージエチルアミ
ノベンジル基、2ーヒドロキシメチルベンジル基、3ーヒドロキシメチルベンジ
ル基、4ーヒドロキシメチルベンジル基、2ーアセトキシメチルベンジ
ル基、3ーアセトキシメチルベンジル基、4ーアセトキシメチルベンジル基、2ー
カルバモイルベンジル基、3ーカルバモイルベンジル基、4ーカルバモイルベン
ジル基、2ーメチルベンジル基、3ーメチルベンジル基、4ーメチルベンジ

ル基、2-エチルベンジル基、3-エチルベンジル基、4-エチルベンジル基、
2-(n-プロピル)ベンジル基、3-(n-プロピル)ベンジル基、4-(n-
プロピル)ベンジル基、2-(i-プロピル)ベンジル基、3-(i-プロピル)ベンジル基、4-(i-プロピル)ベンジル基、2-(n-ブチル)ベンジル基、3-(n-ブチル)ベンジル基、4-(n-ブチル)ベンジル基、
2-(t-ブチル)ベンジル基、3-(t-ブチル)ベンジル基、4-(t-ブチル)ベンジル基、2,3-ジフルオロベンジル基、2,4-ジフルオロベンジル基、2,5-ジフルオロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、3,5-ジフルオロベンジル基、2,3-ジクロロベンジル基、2,4-ジクロロベンジル基、2,5-ジクロロベンジル基、3,4-ジクロロベンジル基、3,5-ジクロロベンジル基、2,3-ジブロモベンジル基、2,4-ジブロモベンジル基、2,5-ジブロモベンジル基、3,4-ジブロモベンジル基、3,5-ジブロモベンジル基、2,3-ジヒドロキシベンジル基、2,4-ジヒドロキシベンジル基、2,5-ジヒドロキシベンジル基、3,4-ジヒドロキシベンジル基、3,5-ジヒドロキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、2,5-ジメトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、3,5-ジメトキシベンジル基、2,3-ジエトキシベンジル基、2,4-ジエトキシベンジル基、2,5-ジエトキシベンジル基、3,4-ジエトキシベンジル基、3,5-ジエトキシベンジル基、2-フルオロ-3-メトキシベンジル基、2-フルオロ-4-メトキシベンジル基、2-フルオロ-5-メトキシベンジル基、3-フルオロ-4-メトキシベンジル基、3-フルオロ-5-メトキシベンジル基、3-フルオロ-2-メトキシベンジル基、4-フルオロ-

2-メトキシベンジル基、5-フルオロ-2-メトキシベンジル基、4-フルオロ-3-メトキシベンジル基、5-フルオロ-3-メトキシベンジル基、2-クロロ-3-メトキシベンジル基、2-クロロ-4-メトキシベンジル基、2-クロロ-5-メトキシベンジル基、3-クロロ-4-メトキシベンジル基、3-クロロ-5-メトキシベンジル基、3-クロロ-2-メトキシベンジル基、4-クロロ-2-メトキシベンジル基、5-クロロ-2-メトキシベンジル基、4-クロロ-3-メトキシベンジル基、5-クロロ-3-メトキシベンジル基、2-ブromo-3-メトキシベンジル基、2-ブromo-4-メトキシベンジル基、2-ブromo-5-メトキシベンジル基、3-ブromo-4-メトキシベンジル基、3-ブromo-5-メトキシベンジル基、3-ブromo-2-メトキシベンジル基、4-ブromo-2-メトキシベンジル基、5-ブromo-2-メトキシベンジル基、4-ブromo-3-メトキシベンジル基、5-ブromo-3-メトキシベンジル基、2-シアノ-3-メトキシベンジル基、2-シアノ-4-メトキシベンジル基、2-シアノ-5-メトキシベンジル基、3-シアノ-4-メトキシベンジル基、3-シアノ-5-メトキシベンジル基、3-シアノ-2-メトキシベンジル基、4-シアノ-2-メトキシベンジル基、5-シアノ-2-メトキシベンジル基、4-シアノ-3-メトキシベンジル基、5-シアノ-3-メトキシベンジル基等を表し；ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル

基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良いピリジルメチル基とは、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、5-メチル-3-ピリジルメチル基、6-メチル-2-ピリジルメチル基、5-エチル-3-ピリジルメチル基、6-エチル-2-ピリジルメチル基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル基、5-tert-ブチル-3-ピリジルメチル基、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチル基、5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチル基、6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチル基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジルメチル基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジルメチル基、6-メトキシカルボニル-2-ピリジルメチル基、5-カルボキシ-3-ピリジルメチル基、6-カルボキシ-2-ピリジルメチル基、4-アミノ-2-ピリジルメチル基、5-アミノ-3-ピリジルメチル基、2-アミノ-4-ピリジルメチル基、4-カルボキシ-2-ピリジルメチル基、4-アセチルアミノ-2-ピリジルメチル基、5-アセチルアミノ-3-ピリジルメチル基、2-アセチルアミノ-4-ピリジルメチル基、4-メチルチオ-2-ピリジルメチル基、5-メチルチオ-3-ピリジルメチル基、3-メチルチオ-4-ピリジルメチル基、4-メルカプト-2-ピリジルメチル基、5-メルカプト-3-ピリジルメチル基、3-メルカプト-4-ピリジルメチル基、4-メトキシ-2-ピリジルメチル基、5-メトキシ-3-ピリジルメチル基、3-メトキシ-4-ピリジルメチル基、4-ヒドロキシ-2-ピリジルメチル基、5-ヒドロキシ-3-ピリジルメチル基、3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチル基、4-フルオロ-2-ピリジルメチル基、5-フルオロ-2-ピリジルメチル基、4-フルオロ-3-ピリジルメチル基、5-フルオロ-3-ピリジルメチル基、2-フルオロ

ー4-ピリジルメチル基、2-フルオロ-4-ピリジルメチル基、4-クロロ-2-ピリジルメチル基、5-クロロ-2-ピリジルメチル基、4-クロロ-3-ピリジルメチル基、5-クロロ-3-ピリジルメチル基、2-クロロ-4-ピリジルメチル基、2-クロロ-4-ピリジルメチル基、4-ブロモ-2-ピリジルメチル基、5-ブロモ-2-ピリジルメチル基、4-ブロモ-3-ピリジルメチル基、5-ブロモ-3-ピリジルメチル基、2-ブロモ-4-ピリジルメチル基、2-ブロモ-4-ピリジルメチル基、4-シアノ-2-ピリジルメチル基、5-シアノ-2-ピリジルメチル基、4-シアノ-3-ピリジルメチル基、5-シアノ-3-ピリジルメチル基、2-シアノ-4-ピリジルメチル基、2-シアノ-4-ピリジルメチル基、4-ニトロ-2-ピリジルメチル基、5-ニトロ-3-ピリジルメチル基、4-ジメチルアミノ-2-ピリジルメチル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジルメチル基、4-カルバモイル-2-ピリジルメチル基、5-カルバモイル-3-ピリジルメチル基等を表す。

好ましくは、 R^4 は、水素原子、メチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、5-メチル-3-ピリジルメチル基、6-メチル-2-ピリジルメチル基を表す。

より好ましくは、 R^4 は、メチル基、5-ピリミジニルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基を表す。

また、式中、 R^5 は、水素原子またはメチル基であり、好ましくは、水素原子を表す。

また、式中、 R^6 は、水素原子、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖の

アルキル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基を表す。より詳細には、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基とは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基等を表し；炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等を表す。

また、 R^7 は水素原子または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表す。より詳細には、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等を表す。

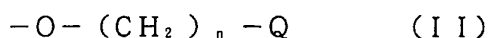
また、 R^8 は、水素原子または炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基を表す。より詳細には、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基とは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基等を表す。

R^7 のアルコキシ基と R^8 のアルキル基は結合して環状になっていても良い。より詳細には、エチレンアセタール、プロピレンアセタール等を表す。

また、 R^9 は、水素原子、水酸基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、カルボキシメチルオキシ基、または基：
 $-NR^{10}R^{10}$ (R^{10} は同一でも異なっても良い) を表す。より詳細には、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基とは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基等を表し；炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基とは、メトキシ基、

エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等を表す。 R^{10} は、水素原子または炭素原子数1または2のアルキル基を表す。より詳細には、炭素原子数1または2のアルキル基とは、メチル基、エチル基を表す。

但し、Aが単結合であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基の時には、 R^1 が、1-メチルヘキサヒドロアゼピン-4-イルオキシ基、または下記式 (I I)



(式中、Qは、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同時に水素原子でなく、互いに結合して環状に成っていても良い)、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されたフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基もしくはカルバモイル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されたピリジル基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-モルホリニル基、または2-ベンゾイミダゾリル基を表し、*n*は1ないし6を表す)である場合か、 R^2

が、水酸基・カルボキシ基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換された炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基である場合か、 R^4 が、基： $-M-G$ (M は酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、 G は、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されたフェニル基を表す)、シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1または2置換されたベンジル基、またはハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されたピリジルメチル基である場合に限られる。また、 A が単結合、 Y^1 、 Y^2 がメチン基、 Y^3 が窒素原子、 $Z^1 \sim Z^4$ がメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 がそれぞれ水素原子であり、 R^4 が水素原子及び R^5 が水素原子もしくはメチル基の組み合わせ、 R^4 がエチル基及び R^5 が水素原子の組み合わせ、または R^4 が塩素原子

及び R^5 がメチル基である場合；Aが硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^4 が水素原子、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-ジメチルアミノベンジル基、4-クロロベンジル基、3-ニトロベンジル基もしくは臭素原子のいずれかである場合；Aが酸素原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^4 が水素原子、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-ジメチルアミノベンジル基、4-クロロベンジル基もしくは3-ニトロベンジル基のいずれかである場合；Aがカルボニル基、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^1 が5位のメトキシ基である場合；Aがカルボニル基、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^2 及び R^3 のいずれか一方が水素原子、他方が9位のメトキシ基である場合；Aが基： SO_n (n は1)、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ水素原子である場合の化合物は、式(I)中から除く。

置換基の組み合わせとしては、 R^1 の置換位置は式(I)-aの場合は2位、式(I)-bの場合は5位であり、 R^1 は、水酸基、カルボキシメチルオキシ基、2-カルボキシエチルオキシ基、3-カルボキシプロピルオキシ基、N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチルオキシ基、N-エチルカルバモイルメチルオキシ基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチルオキシ基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチルオキシ基、2-ヒドロキシエチルオキシ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基、2-アミノエチルオキシ基、3-

ーアミノプロピルオキシ基、4ーアミノブチルオキシ基、2ーN, Nージメチルアミノエチルオキシ基、3ーN, Nージメチルアミノプロピルオキシ基、4ーN, Nージメチルアミノブチルオキシ基、2ーN, Nージイソプロピルアミノエチルオキシ基、3ーN, Nージイソプロピルアミノプロピルオキシ基、4ーN, Nージイソプロピルアミノブチルオキシ基、2ー(1ーピペリジル)エチルオキシ基、3ー(1ーピペリジル)プロピルオキシ基、4ー(1ーピペリジル)ブチルオキシ基、ベンジルオキシ基、5ーヒドロキシメチルー3ーピリジルメチルオキシ基、5ーアセトキシメチルー3ーピリジルメチルオキシ基、6ーヒドロキシメチルー2ーピリジルメチルオキシ基、6ーアセトキシメチルー2ーピリジルメチルオキシ基、5ーメチルー3ーピリジルメチルオキシ基、6ーメチルー2ーピリジルメチルオキシ基、5ーエチルー3ーピリジルメチルオキシ基、6ーエチルー2ーピリジルメチルオキシ基、5ーtーブチルー3ーピリジルメチルオキシ基、6ーtーブチルー2ーピリジルメチルオキシ基、5ーメトキシカルボニルー3ーピリジルメチルオキシ基、5ーエトキシカルボニルー3ーピリジルメチルオキシ基、2ーピリジノメチルオキシ基、3ーピリジノメチルオキシ基、4ーピリジノメチルオキシ基、2ーピラジニルメチルオキシ基、2ーピリミジニルメチルオキシ基、4ーピリミジニルメチルオキシ基、5ーピリミジニルメチルオキシ基、1ーベンゾトリアゾリルメチルオキシ基、2ー(1ーベンゾトリアゾリル)エチルオキシ基、3ー(1ーベンゾトリアゾリル)プロピルオキシ基、または4ー(1ーベンゾトリアゾリル基)ブチルオキシ基であり； R^2 は、置換位置が9位または10位の、塩素原子、臭素原子、シアノ基またはトリフルオロメチル基であり； R^3 は水素原子であり； R^4 は、メチル基、5ーピリミジニルメチル

ル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、または4-ピリジルメチル基であり； R^5 は水素原子であることが、好ましい。

上記式 (I) で表される化合物で、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ は、メチン基または窒素原子であるが、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が0ないし2であることが好ましく、0または1であることがより好ましい。総窒素原子数が0であることが、さらに好ましい。より詳細には、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が0とは、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合を表す。 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が1とは、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ のいずれかひとつが窒素原子である場合を表し、具体的には、1) Y^1 が窒素原子であり、 Y^2 、 Y^3 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合、2) Y^2 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^3 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合、3) Y^3 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合、4) Z^1 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^2 、 Z^3 、 Z^4 がすべてメチン基である場合、5) Z^2 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^1 、 Z^3 、 Z^4 がすべてメチン基である場合、6) Z^3 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^1 、 Z^2 、 Z^4 がすべてメチン基である場合、または7) Z^4 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^1 、 Z^2 、 Z^3 がすべてメチン基である場合を表す。 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が2とは、 $Y^1 \sim Y^3$ もしくは $Z^1 \sim Z^4$ のいずれか一方に窒素原子が2個存在する場合、または $Y^1 \sim Y^3$ もしくは $Z^1 \sim Z^4$ のそれぞれに窒素原子数が1個ずつ存在する場合を表し、具体的には、1) Y^1 及び Y^2 が窒素原子であり、 Y^3 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合、2) Y^1 及び Y^3 が窒素原子であり、 Y^2 及び $Z^1 \sim Z^4$ が

すべてメチン基である場合、3) Y^2 及び Y^3 が窒素原子であり、 Y^1 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合、4) Z^1 及び Z^2 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、5) Z^1 及び Z^3 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 Z^2 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、6) Z^1 及び Z^4 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 Z^2 及び Z^3 がすべてメチン基である場合、7) Z^2 及び Z^3 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 Z^1 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、8) Z^2 及び Z^4 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 Z^1 及び Z^3 がすべてメチン基である場合、9) Z^3 及び Z^4 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 Z^1 及び Z^2 がすべてメチン基である場合、10) Y^1 及び Z^1 が窒素原子であり、 Y^2 、 Y^3 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、11) Y^1 及び Z^2 が窒素原子であり、 Y^2 、 Y^3 、 Z^1 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、12) Y^1 及び Z^3 が窒素原子であり、 Y^2 、 Y^3 、 Z^1 、 Z^2 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、13) Y^1 及び Z^4 が窒素原子であり、 Y^2 、 Y^3 、 Z^1 、 Z^2 及び Z^3 がすべてメチン基である場合、14) Y^2 及び Z^1 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^3 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、15) Y^2 及び Z^2 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^3 、 Z^1 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、16) Y^2 及び Z^3 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^3 、 Z^1 、 Z^2 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、17) Y^2 及び Z^4 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^3 、 Z^1 、 Z^2 及び Z^3 がすべてメチン基である場合、18) Y^3 及び Z^1 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、19) Y^3 及び Z^2 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基

である場合、20) Y^3 及び Z^3 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^2 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、21) Y^3 及び Z^4 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^2 及び Z^3 がすべてメチン基である場合を表す。

上記の $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が0～2である場合の、A、置換基 $R^1 \sim R^5$ 並びにA中に定義される置換基 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式(1)と同一である。

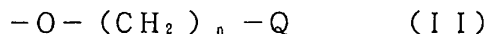
$Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ と $R^1 \sim R^5$ の組み合わせで好ましい例を以下に示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

好ましい $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が0～2の具体例は、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合； $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が1であり、1) Y^1 が窒素原子であり、 Y^2 、 Y^3 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合、3) Y^3 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合、4) Z^1 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^2 、 Z^3 、 Z^4 がすべてメチン基である場合、5) Z^2 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^1 、 Z^3 、 Z^4 がすべてメチン基である場合、6) Z^3 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^1 、 Z^2 、 Z^4 がすべてメチン基である場合、または7) Z^4 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び Z^1 、 Z^2 、 Z^3 がすべてメチン基である場合； $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が2であり、2) Y^1 及び Y^3 が窒素原子であり、 Y^2 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合、4) Z^1 及び Z^2 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、5) Z^1 及び Z^3 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 Z^2 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、6) Z^1 及び Z^4 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim$

Y^3 、 Z^2 及び Z^3 がすべてメチン基である場合、8) Z^2 及び Z^4 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 Z^1 及び Z^3 がすべてメチン基である場合、9) Z^3 及び Z^4 が窒素原子であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 Z^1 及び Z^2 がすべてメチン基である場合、10) Y^1 及び Z^1 が窒素原子であり、 Y^2 、 Y^3 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、11) Y^1 及び Z^2 が窒素原子であり、 Y^2 、 Y^3 、 Z^1 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、12) Y^1 及び Z^3 が窒素原子であり、 Y^2 、 Y^3 、 Z^1 、 Z^2 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、13) Y^1 及び Z^4 が窒素原子であり、 Y^2 、 Y^3 、 Z^1 、 Z^2 及び Z^3 がすべてメチン基である場合、18) Y^3 及び Z^1 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、19) Y^3 及び Z^2 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^3 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、20) Y^3 及び Z^3 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^2 及び Z^4 がすべてメチン基である場合、21) Y^3 及び Z^4 が窒素原子であり、 Y^1 、 Y^2 、 Z^1 、 Z^2 及び Z^3 がすべてメチン基である場合を表す。

その際の好ましい置換基、またはそれらの好ましい組み合わせを以下に示す。

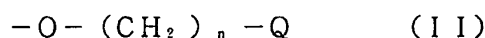
R^1 は、置換位置は式 (I) - a の場合は 2 位、式 (I) - b の場合は 5 位が好ましく、水酸基、または下記式 (I I)



(式中、Q は、水素原子、カルボキシル基、炭素原子数 1 ないし 6 のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 または 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメル

カプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、水酸基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっているとしても良く、互いに結合して環状に成っているとしても良い)、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基もしくは1-ベンゾトリアゾリル基を表し、nは1ないし4を表す)であることが好ましい。

また、 R^1 は、置換位置が式(I)-aの場合は2位、式(I)-bの場合は5位であり、水酸基、または下記式(II)



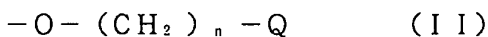
(式中、Qは、水素原子、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、水酸基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっているとしても良く、互いに結合して環状に成っているとしても良い)、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、1-ベンゾトリアゾリル基を表し、nは1ないし4を表す。)であることが、より好ましい。

R^2 、 R^3 が同時に水素原子でないことが好ましく、 R^2 の置換位置が9もし

くは10位であり、 R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり、 R^3 が水素原子であることが好ましい。

R^4 は、水素原子、炭素原子数1または2のアルキル基、ピリジニルメチル基、メチル基で置換されていても良いピリジルメチル基であることが好ましい。さらに、 R^4 は、メチル基、ピリジニルメチル基、またはピリジルメチル基であることが、より好ましい。 R^5 は、水素原子であることが好ましい。

置換基の組合わせとしては、 R^1 の置換位置は式(I) - aが2位、式(I) - bが5位であり、 R^1 は、水酸基、または下記式(II)



(式中、Qは、水素原子、カルボキシル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1また2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、水酸基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、1-ベンゾトリアゾリル基を表し、nは1ないし4を表す。)であり； R^2 は、置換位置が9位または10位のハロゲン原子、シアノ基またはトリフルオロメチル基であり； R^3 は、水素原子であり； R^4 は、メチル基、ピリミジニルメチル基、またはピリジルメチル基であり； R^5 は、水素原子である

ことが好ましい。

$Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ 及び A の組み合わせとしては、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が 0 であり、A が、単結合、メチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-SO_n$ (n は 0～2) -、基： $-N(R^6)$ -、基： $-CR^7(OR^8)$ - または基： $-C(=N-R^9)$ - である場合が好ましい。

$Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が 1 であり、A が単結合、メチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-SO_n$ (n は 0～2) -、基： $-N(R^6)$ -、基： $-CR^7(OR^8)$ - または基： $-C(=N-R^9)$ - である場合が好ましい。

$Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が 2 であり、A が単結合、メチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-SO_n$ (n は 0～2) -、基： $-N(R^6)$ -、基： $-CR^7(OR^8)$ - または基： $-C(=N-R^9)$ - である場合が好ましい。

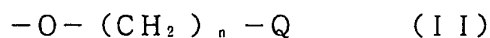
$Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が 0 であり、A が単結合、カルボニル基、または酸素原子、基： $-SO_n$ - (n は 0～2) もしくは基： $-N(R^6)$ - である場合；または $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が 1 であり、A が単結合である場合がより好ましい。

$Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が 0 であり、A が基： $-SO_n$ (n は 0～2) - であることが、更に好ましく、A が硫黄原子であることが特別に好ましい。

好ましい $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ 及び A の組み合わせの際の A、 $R^1 \sim R^5$ の置換基及び A 中に定義される置換基 $R^6 \sim R^{10}$ は前記式 (I) と同一である。

前記式 (I) の中で、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ 及び A の組み合わせが、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の総窒素原子数が 0 であり、A が単結合である場合で、 R^1 、 R^2 、 R^4 の置換基が以下に示す置換基である場合は本発明の範囲に属する。

すなわち、 R^1 が、1-メチルヘキサヒドロアゼピン-4-イルオキシ基、または下記式 (II)



(式中、Q は、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基であり、同時に水素原子でなく、互いに結合して環状に成っていても良い)、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で 1 または 2 置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 または 2 置換されたフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で 1 または 2 置換されたアミノ基もしくはカルバモイル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されたピリジル基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-モルホリニル基、または 2-ベンゾイミダゾリル基を表し、n は 1 ないし 6 を表す) である場合か； R^2 が、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換された炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ

基である場合か； R^1 が、基： $-M-G$ （ M は酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、 G は、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されたフェニル基を表す）、シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1または2置換されたベンジル基、またはハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されたピリジルメチル基である場合である。

本発明の具体的な個々の化合物には、以下のものが含まれる。

- (1) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノキサジン-3-オン
- (2) 9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジ

- ルメチル) - 3 H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノキサジン-3-オン
- (3) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリ
ジルメチル)-3 H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン-3-オ
ン
- (4) 9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジ
ルメチル)-3 H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン-3-オン
- (5) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリ
ジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] フェナジン-3-
オン
- (6) 9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジ
ルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] フェナジン-3-オ
ン
- (7) 7-アセチル-10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-
2-(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e]
フェナジン-3-オン
- (8) 7-アセチル-9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2
-(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] フェ
ナジン-3-オン
- (9) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-7-メチル-2
-(3-ピリジルメチル)-3 H, 7 H-ピリド [3, 2, 1-d e] フェ
ナジン-3-オン
- (10) 9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-7-メチル-2

－ (3-ピリジルメチル) - 3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] ウェ
ナジン-3-オン

(11) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピ
リジルメチル) - 3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アクリジン
-3, 7-ジオン

(12) 9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピ
リジルメチル) - 3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アクリジン-3,
7-ジオン

(13) 10-ブロモ-7-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシプロピルオ
キシ)-2-(3-ピリジルメチル) - 3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-
de] アクリジン-3-オン

(14) 9-ブロモ-7-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)
-2-(3-ピリジルメチル) - 3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de]
アクリジン-3-オン

(15) 10-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-5-(3-ヒドロキシプロ
ピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル) - 3H, 7H-ピリド [3,
2, 1-de] アクリジン-3-オン

(16) 9-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-5-(3-ヒドロキシプロ
ピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル) - 3H, 7H-ピリド [3, 2,
1-de] アクリジン-3-オン

(17) 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピ
リジルメチル) - 4H-インドロ [3, 2, 1-de] [1, 5] ナフチリジ

ン-4-オン

(18) 10-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H-インドロ[3, 2, 1-de][1, 5]ナフチリジン-4-オン

(19) 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H[7]-アザインドロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン

(20) 10-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H[7]-アザインドロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン

(21) 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H[5]-アザインドロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン

(22) 10-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H[6]-アザインドロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン

(23) 9-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H[4]-アザインドロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン

(24) 10-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5-(3-ピリジルメチル)-4H[4]-アザインドロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オン

<A=O>

(25) 10-ブromo-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-2-(3-ピリジ
ルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1] フェノオキサジン-3-オ
ン

(26) 5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-10-ブromo-2-
(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1] フェノオキサ
ジン-3-オン

(27) 10-ブromo-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-
(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1] フェノオキサ
ジン-3-オン

(28) 9-ブromo-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-2-(3-ピリジ
ルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1] フェノオキサジン-3-オン

(29) 9-ブromo-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3
-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1] フェノオキサジン
-3-オン

(30) 9-ブromo-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3
-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1] フェノオキサジン
-3-オン

<A=S>

(31) 10-ブromo-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチ
ルオキシ)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン

(32) 10-ブromo-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-

(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン

(33) 10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン

(34) 9-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン

(35) 9-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン

(36) 9-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン

<A=NH>

(37) 10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オン

(38) 10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オン

(39) 10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナ

ジン-3-オン

(40) 9-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチル
オキシ)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(41) 9-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-
ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン
-3-オン

(42) 9-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-
ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン
-3-オン

<A=N-Ac>

(43) 7-アセチル-10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-
ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェ
ナジン-3-オン

(44) 7-アセチル-10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオ
キシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-
de] フェナジン-3-オン

(45) 7-アセチル-10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオ
キシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-
de] フェナジン-3-オン

(46) 7-アセチル-9-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-
ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナ
ジン-3-オン

(47) 7-アセチル-9-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(48) 7-アセチル-9-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

<A=N-Me>

(49) 10-ブロモ-7-メチル-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(50) 10-ブロモ-7-メチル-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(51) 10-ブロモ-7-メチル-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(52) 9-ブロモ-7-メチル-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(53) 9-ブロモ-7-メチル-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン-3-オン

(54) 9-ブロモ-7-メチル-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オン

<A=CO>

(55) 10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオン

(56) 10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオン

(57) 10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオン

(58) 9-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオン

(59) 9-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオン

(60) 9-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオン

<A=CH-OH>

(61) 10-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-(3-ピリジルメチル)-5-

(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de]

アクリジン-3-オン

(62) 10-ブロモ-7-ヒドロキシ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチル

オキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1

-de] アクリジン-3-オン

(63) 10-ブロモ-7-ヒドロキシ-5-(2-(1-ピペリジル)エチル

オキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1

-de] アクリジン-3-オン

(64) 9-ブロモ-7-ヒドロキシ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3

-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アク

リジン-3-オン

(65) 9-ブロモ-7-ヒドロキシ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオ

キシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-

de] アクリジン-3-オン

(66) 9-ブロモ-7-ヒドロキシ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオ

キシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-

de] アクリジン-3-オン

<A=N-OH>

(67) 10-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-2-(3-ピリジルメ

チル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド [3,

2, 1-de] アクリジン-3-オン

(68) 10-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-5-(1-ベンゾトリアゾ
リルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリ
ド [3, 2, 1-de] アクリジン-3-オン

(69) 10-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-5-(2-(1-ピペリジ
ル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリ
ド [3, 2, 1-de] アクリジン-3-オン

(70) 9-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-2-(3-ピリジルメチル)
-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-
de] アクリジン-3-オン

(71) 9-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-5-(1-ベンゾトリアゾ
リルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド
[3, 2, 1-de] アクリジン-3-オン

(72) 9-ブロモ-7-(ヒドロキシイミノ)-5-(2-(1-ピペリ
ジル)エチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド
[3, 2, 1-de] アクリジン-3-オン

(73) 10-ブロモ-5-ヒドロキシ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-
ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン

(74) 2-ベンジル-10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)
-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン

(75) 2-ベンジル-10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3
H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン

- (76) 2-ベンジル-10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン
- (77) 2-ベンジル-10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン
- (78) 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(5-ピリミジニルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン
- (79) 10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-2-(5-ピリミジニルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン
- (80) 10-ブロモ-5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-(5-ピリミジニルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン
- (81) 10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)エチルオキシ)-2-(5-ピリミジニルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オン

また、式(VI)中におけるR¹¹は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシ基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても

良いアミノ基、炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数1ないし6の直鎖のアルコキシ基を表し； R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシ基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^{19} は、水素原子、ハロゲン原子、基： $-M-G$ （ M は酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、 G は、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基を表す）、 α -ヒドロキシベンジル基、メチル基、またはハロゲノメチル基を表す。

より詳細には、式(I)中の R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のそれぞれで説明されている該当する置換基の詳細な記載中に記載される具体的な置換基のそれぞれの定義で表される。

また、後述する製造法に記載の式(XV I I)中の R^{22} は、水素原子、メチル基、炭素原子数3ないし6の環状アルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1または2置換されていても良いフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良いピリジル基、モルホルル基、トリアゾリル基、フリル基、チエニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、キノリル基、インドリル基、ナフチル基を表す。

より詳細には、炭素原子数3ないし6の環状アルキル基とは、シクロプロピル基、シクロヘキシル基等を表し；ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチ

ル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1または2置換されていても良いフェニル基とは、2-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-フルオロフェニル基、3-クロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヒドロキシフェニル基、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-メルカプトフェニル基、3-メルカプトフェニル基、4-メルカプトフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-n-プロポキシフェニル基、3-n-プロポキシフェニル基、4-n-プロポキシフェニル基、2-i-プロポキシフェニル基、3-i-プロポキシフェニル基、4-i-プロポキシフェニル基、2-n-ブトキシフェニル基、3-n-ブトキシフェニル基、4-n-ブトキシフェニル基、2-t-ブトキシフェニル基、3-t-ブトキシフェニル基、4-t-ブトキシフェニル基、2-メチルチオフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、2-エチルチオフェニル基、3-エチルチオフェニル基、4-エチルチオフェニル基、2-メトキシカルボニルフェニル基、3-メトキシカルボニルフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニル基、2-エトキシカルボニルフェニル基、3-エトキシカルボニルフェニル基、4-エトキシカルボニルフェニル基、2-t-ブトキシカルボニルフェニル基、3-t-ブトキシカルボニルフェニル基、4-t-ブトキシカルボニルフェニル基、2-アセチルアミノフェニル基、3-アセチルアミノフェニル基、4-アセチルアミノフェニル基、2-カルボキシフェニル基、

3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-メチルアミノフェニル基、3-メチルアミノフェニル基、4-メチルアミノフェニル基、2-エチルアミノフェニル基、3-エチルアミノフェニル基、4-エチルアミノフェニル基、2-ジメチルアミノフェニル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、2-ジエチルアミノフェニル基、3-ジエチルアミノフェニル基、4-ジエチルアミノフェニル基、2-ヒドロキシメチルフェニル基、3-ヒドロキシメチルフェニル基、4-ヒドロキシメチルフェニル基、2-アセトキシメチルフェニル基、3-アセトキシメチルフェニル基、4-アセトキシメチルフェニル基、2-カルバモイルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-(n-プロピル)フェニル基、3-(n-プロピル)フェニル基、4-(n-プロピル)フェニル基、2-(i-プロピル)フェニル基、3-(i-プロピル)フェニル基、4-(i-プロピル)フェニル基、2-(n-ブチル)フェニル基、3-(n-ブチル)フェニル基、4-(n-ブチル)フェニル基、2-(t-ブチル)フェニル基、3-(t-ブチル)フェニル基、4-(t-ブチル)フェニル基、2,3-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,5-ジフルオロフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,3-ジクロルフェニル基、2,4-ジクロルフェ

ニル基、2, 5-ジクロルフェニル基、3, 4-ジクロルフェニル基、3, 5-ジクロルフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、2, 5-ジブロモフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 3-ジヒドロキシフェニル基、2, 4-ジヒドロキシフェニル基、2, 5-ジヒドロキシフェニル基、3, 4-ジヒドロキシフェニル基、3, 5-ジヒドロキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、2, 3-ジエトキシフェニル基、2, 4-ジエトキシフェニル基、2, 5-ジエトキシフェニル基、3, 4-ジエトキシフェニル基、3, 5-ジエトキシフェニル基、2-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-フルオロ-4-メトキシフェニル基、2-フルオロ-5-メトキシフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、3-フルオロ-5-メトキシフェニル基、3-フルオロ-2-メトキシフェニル基、4-フルオロ-2-メトキシフェニル基、5-フルオロ-2-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、5-フルオロ-3-メトキシフェニル基、2-クロロ-3-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-メトキシフェニル基、2-クロロ-5-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-5-メトキシフェニル基、3-クロロ-2-メトキシフェニル基、4-クロロ-2-メトキシフェニル基、5-クロロ-2-メトキシフェニル基、4-クロロ-3-メトキシフェニル基、5-クロロ-3-メトキシフェニル基、2-ブロモ-3-メトキシフェニル基、2-ブロモ-4-メトキシフェニル基、2-ブロモ-5-メトキシフェニル基、3-ブロモ-4-メトキシフェニル基、3-

ブロモ-5-メトキシフェニル基、3-ブロモ-2-メトキシフェニル基、4-ブロモ-2-メトキシフェニル基、5-ブロモ-2-メトキシフェニル基、4-ブロモ-3-メトキシフェニル基、5-ブロモ-3-メトキシフェニル基、2-シアノ-3-メトキシフェニル基、2-シアノ-4-メトキシフェニル基、2-シアノ-5-メトキシフェニル基、3-シアノ-4-メトキシフェニル基、3-シアノ-5-メトキシフェニル基、3-シアノ-2-メトキシフェニル基、4-シアノ-2-メトキシフェニル基、5-シアノ-2-メトキシフェニル基、4-シアノ-3-メトキシフェニル基、5-シアノ-3-メトキシフェニル基等を表し；ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良いピリジル基とは、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基、5-エチル-3-ピリジル基、6-エチル-2-ピリジル基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジル基、5-*t*-ブチル-3-ピリジル基、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジル基、5-アセトキシメチル-3-ピリジル基、6-アセトキシメチル-2-ピリジル基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジル基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジル基、6-メトキシカルボニル-2-ピリジル基、5-カルボキシ-3-ピリジル基、6-カルボキシ-2-ピリジル基、4-アミノ-2-ピリジル基、5-アミ

ノ-3-ピリジル基、2-アミノ-4-ピリジル基、4-カルボキシ-2-ピリジル基、4-アセチルアミノ-2-ピリジル基、5-アセチルアミノ-3-ピリジル基、2-アセチルアミノ-4-ピリジル基、4-メチルチオ-2-ピリジル基、5-メチルチオ-3-ピリジル基、3-メチルチオ-4-ピリジル基、4-メルカプト-2-ピリジル基、5-メルカプト-3-ピリジル基、3-メルカプト-4-ピリジル基、4-メトキシ-2-ピリジル基、5-メトキシ-3-ピリジル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、4-ヒドロキシ-2-ピリジル基、5-ヒドロキシ-3-ピリジル基、3-ヒドロキシ-4-ピリジル基、4-フルオロ-2-ピリジル基、5-フルオロ-2-ピリジル基、4-フルオロ-3-ピリジル基、5-フルオロ-3-ピリジル基、2-フルオロ-4-ピリジル基、2-フルオロ-4-ピリジル基、4-クロロ-2-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、4-クロロ-3-ピリジル基、5-クロロ-3-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基、2-クロロ-4-ピリジル基、4-ブロモ-2-ピリジル基、5-ブロモ-2-ピリジル基、4-ブロモ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、2-ブロモ-4-ピリジル基、2-ブロモ-4-ピリジル基、4-シアノ-2-ピリジル基、5-シアノ-2-ピリジル基、4-シアノ-3-ピリジル基、5-シアノ-3-ピリジル基、2-シアノ-4-ピリジル基、2-シアノ-4-ピリジル基、4-ニトロ-2-ピリジル基、5-ニトロ-3-ピリジル基、4-ジメチルアミノ-2-ピリジル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジル基、4-カルバモイル-2-ピリジル基、5-カルバモイル-3-ピリジル基等を表す。

好ましくは、R²²は、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミ

ジニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、5-メチル-3-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基を表す。

より好ましくは、 R^{22} は、5-ピリミジニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基を表す。

さらに、式(XVII)中の R^{23} は、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、2,2-ジエトキシエチル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニル基、または基： $-(CH_2)_n-Q$ (Q は、水素原子、カルボキシ基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていてもよいカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていてもよい炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、1個のカルボキシ基もしくは炭素原子数1または2のアルコシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジルカルボニル基、モルホルルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっていても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセト

キシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-モルホリニル基、2-ベンゾイミダゾリル基であり、nは1から6を表す)を表す。

より詳細には炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i-プロポキシカルボニル基、シクロプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等を表し；炭素数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等を表し；フェニル基もしくはピリジル基で置換されたカルボニル基とは、ベンゾイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基等を表し；基：
- (CH₂)_n - Q (Qは、水素原子、カルボキシ基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイ

ル基、1個のカルボキシル基もしくは炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で置換されていても良いピペリジルカルボニル基、モルホルルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっているとしても良く、互いに結合して環状に成っているとしても良い)、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-モルホルニル基、2-ベンゾイミダゾリル基であり、nは1から6を表す) とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、メトキシメチル基、エト

キシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、n-プロポキシカルボニルメチル基、i-プロポキシカルボニルメチル基、n-ブトキシカルボニルメチル基、t-ブトキシカルボニルメチル基、n-ペンチルオキシカルボニルメチル基、n-ヘキシルオキシカルボニルメチル基、シクロプロピルオキシカルボニルメチル基、シクロヘキシルオキシカルボニルメチル基、2-(メトキシカルボニル)エチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、2-(n-プロポキシカルボニル)エチル基、2-(i-プロポキシカルボニル)エチル基、2-(n-ブトキシカルボニル)エチル基、2-(t-ブトキシカルボニル)エチル基、2-(n-ペンチルオキシカルボニル)エチル基、2-(n-ヘキシルオキシカルボニル)エチル基、2-(シクロプロピルオキシカルボニル)エチル基、2-(シクロヘキシルオキシカルボニル)エチル基、3-(メトキシカルボニル)プロピル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、3-(n-プロポキシカルボニル)プロピル基、3-(i-プロポキシカルボニル)プロピル基、3-(n-ブトキシカルボニル)プロピル基、3-(t-ブトキシカルボニル)プロピル基、3-(n-ペンチルオキシカルボニル)プロピル基、3-(n-ヘキシルオキシカルボニル)プロピル基、3-(シクロプロピルオキシカルボニル)プロピル基、3-(シクロヘキシルオキシカルボニル)プロピル基、N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチル基、N-メチルカルバモイルメチル基、N,N-ジメチルカルバモイルメチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、N,N-ジエチルカルバモイルメチル基、N-n-プロピルカルバモイルメチル基、N-n-ブチルカルバモイルメチル基、3-ヒドロキ

シ-2-オキソプロピル基、4-ヒドロキシ-3-オキソブチル基、5-ヒドロキシ-4-オキソペンチル基、4-ヒドロキシ-2-オキソブチル基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチル基、6-ヒドロキシ-2-オキソヘキシル基、5-メルカプト-2-オキソペンチル基、4-カルボキシ-1-ピペリジルカルボニルメチル基、4-メトキシカルボニル-1-ピペリジルカルボニルメチル基、4-エトキシカルボニル-1-ピペリジルカルボニルメチル基、4-モルホリルカルボニルメチルオキシ基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、2-メルカプトエチル基、3-メルカプトプロピル基、4-メルカプトブチル基、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、2-N, N-ジメチルアミノエチル基、3-N, N-ジメチルアミノプロピル基、4-N, N-ジメチルアミノブチル基、2-N, N-ジイソプロピルアミノエチル基、3-N, N-ジイソプロピルアミノプロピル基、4-N, N-ジイソプロピルアミノブチル基、2-(1-ピペリジル)エチル基、3-(1-ピペリジル)プロピル基、4-(1-ピペリジル)ブチル基、ベンジル基、2-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、2-ブロモベンジル基、3-フルオロベンジル基、3-クロロベンジル基、3-ブロモベンジル基、4-フルオロベンジル基、4-クロロベンジル基、4-ブロモベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、3-ヒドロキシベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-メルカプトベンジル基、3-メルカプトベンジル基、4-メルカプトベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2-エトキシベンジル基、3-エトキシベンジル基、4-エトキシベンジル基、2-メチルチオベンジル基、3-メチルチオベンジル基、4-メチ

ルチオベンジル基、2-エチルチオベンジル基、3-エチルチオベンジル基、4-エチルチオベンジル基、2-メトキシカルボニルベンジル基、3-メトキシカルボニルベンジル基、4-メトキシカルボニルベンジル基、2-エトキシカルボニルベンジル基、3-エトキシカルボニルベンジル基、4-エトキシカルボニルベンジル基、2-t-ブトキシカルボニルベンジル基、3-t-ブトキシカルボニルベンジル基、4-t-ブトキシカルボニルベンジル基、2-アセチルアミノベンジル基、3-アセチルアミノベンジル基、4-アセチルアミノベンジル基、2-カルボキシベンジル基、3-カルボキシベンジル基、4-カルボキシベンジル基、2-アミノベンジル基、3-アミノベンジル基、4-アミノベンジル基、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、4-シアノベンジル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-メチルアミノベンジル基、3-メチルアミノベンジル基、4-メチルアミノベンジル基、2-エチルアミノベンジル基、3-エチルアミノベンジル基、4-エチルアミノベンジル基、2-ジメチルアミノベンジル基、3-ジメチルアミノベンジル基、4-ジメチルアミノベンジル基、2-ジエチルアミノベンジル基、3-ジエチルアミノベンジル基、4-ジエチルアミノベンジル基、2-ヒドロキシメチルベンジル基、3-ヒドロキシメチルベンジル基、4-ヒドロキシメチルベンジル基、2-アセトキシメチルベンジル基、3-アセトキシメチルベンジル基、4-アセトキシメチルベンジル基、2-カルバモイルベンジル基、3-カルバモイルベンジル基、4-カルバモイルベンジル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2-エチルベンジル基、3-エチルベンジル基、4-エチルベンジル基、2-(n-プロピル)ベンジル基、3-(n-ブ

ロピル) ベンジル基、4-(n-プロピル) ベンジル基、2-(i-プロピル) ベンジル基、3-(i-プロピル) ベンジル基、4-(i-プロピル) ベンジル基、2-(n-ブチル) ベンジル基、3-(n-ブチル) ベンジル基、4-(n-ブチル) ベンジル基、2-(t-ブチル) ベンジル基、3-(t-ブチル) ベンジル基、4-(t-ブチル) ベンジル基、2,3-ジフルオロベンジル基、2,4-ジフルオロベンジル基、2,5-ジフルオロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、3,5-ジフルオロベンジル基、2,3-ジクロルベンジル基、2,4-ジクロルベンジル基、2,5-ジクロルベンジル基、3,4-ジクロルベンジル基、3,5-ジクロルベンジル基、2,3-ジブロモベンジル基、2,4-ジブロモベンジル基、2,5-ジブロモベンジル基、3,4-ジブロモベンジル基、3,5-ジブロモベンジル基、2,3-ジヒドロキシベンジル基、2,4-ジヒドロキシベンジル基、2,5-ジヒドロキシベンジル基、3,4-ジヒドロキシベンジル基、3,5-ジヒドロキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、2,5-ジメトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、3,5-ジメトキシベンジル基、2,3-ジエトキシベンジル基、2,4-ジエトキシベンジル基、2,5-ジエトキシベンジル基、3,4-ジエトキシベンジル基、3,5-ジエトキシベンジル基、2-フルオロ-3-メトキシベンジル基、2-フルオロ-4-メトキシベンジル基、2-フルオロ-5-メトキシベンジル基、3-フルオロ-4-メトキシベンジル基、3-フルオロ-5-メトキシベンジル基、3-フルオロ-2-メトキシベンジル基、4-フルオロ-2-メトキシベンジル基、5-フルオロ-2-メトキシベンジル基、4-フルオロ-3-メトキシベンジル基、5-

フルオロ-3-メトキシベンジル基、2-クロロ-3-メトキシベンジル基、2-クロロ-4-メトキシベンジル基、2-クロロ-5-メトキシベンジル基、3-クロロ-4-メトキシベンジル基、3-クロロ-5-メトキシベンジル基、3-クロロ-2-メトキシベンジル基、4-クロロ-2-メトキシベンジル基、5-クロロ-2-メトキシベンジル基、4-クロロ-3-メトキシベンジル基、5-クロロ-3-メトキシベンジル基、2-ブロモ-3-メトキシベンジル基、2-ブロモ-4-メトキシベンジル基、2-ブロモ-5-メトキシベンジル基、3-ブロモ-4-メトキシベンジル基、3-ブロモ-5-メトキシベンジル基、3-ブロモ-2-メトキシベンジル基、4-ブロモ-2-メトキシベンジル基、5-ブロモ-2-メトキシベンジル基、4-ブロモ-3-メトキシベンジル基、5-ブロモ-3-メトキシベンジル基、2-シアノ-3-メトキシベンジル基、2-シアノ-4-メトキシベンジル基、2-シアノ-5-メトキシベンジル基、3-シアノ-4-メトキシベンジル基、3-シアノ-5-メトキシベンジル基、5-シアノ-2-メトキシベンジル基、4-シアノ-2-メトキシベンジル基、5-シアノ-2-メトキシベンジル基、4-シアノ-3-メトキシベンジル基、5-シアノ-3-メトキシベンジル基、2-フェネチル基、3-フェニルプロピル基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル基、5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチル基、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチル基、6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチル基、5-メチル-3-ピリジルメチル基、6-メチル-2-ピリジルメチル基、5-エチル-3-ピリジルメチル基、5-t-ブチル-3-ピリジルメチル基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジルメチル基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジルメチル基、2-ピリジルメチル

ル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、6-エチル-2-ピリジ
ルメチル基、6-メトキシカルボニル-2-ピリジルメチル基、5-カルボキシ
-3-ピリジルメチル基、6-カルボキシ-2-ピリジルメチル基、4-アミノ
-2-ピリジルメチル基、5-アミノ-3-ピリジルメチル基、2-アミノ-4
-ピリジルメチル基、4-カルボキシ-2-ピリジルメチル基、4-アセチルア
ミノ-2-ピリジルメチル基、5-アセチルアミノ-3-ピリジルメチル基、2
-アセチルアミノ-4-ピリジルメチル基、4-メチルチオ-2-ピリジルメチ
ル基、5-メチルチオ-3-ピリジルメチル基、3-メチルチオ-4-ピリジ
ルメチル基、4-メルカプト-2-ピリジルメチル基、5-メルカプト-3-ピリ
ジルメチル基、3-メルカプト-4-ピリジルメチル基、4-メトキシ-2-ピ
リジルメチル基、5-メトキシ-3-ピリジルメチル基、3-メトキシ-4-ピ
リジルメチル基、4-ヒドロキシ-2-ピリジルメチル基、5-ヒドロキシ-3
-ピリジルメチル基、3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチル基、4-フルオロ-
2-ピリジルメチル基、5-フルオロ-2-ピリジルメチル基、4-フルオロ-
3-ピリジルメチル基、5-フルオロ-3-ピリジルメチル基、2-フルオロ-
4-ピリジルメチル基、2-フルオロ-4-ピリジルメチル基、4-クロロ-2
-ピリジルメチル基、5-クロロ-2-ピリジルメチル基、4-クロロ-3-ピ
リジルメチル基、5-クロロ-3-ピリジルメチル基、2-クロロ-4-ピリジ
ルメチル基、2-クロロ-4-ピリジルメチル基、4-ブロモ-2-ピリジルメ
チル基、5-ブロモ-2-ピリジルメチル基、4-ブロモ-3-ピリジルメチル
基、5-ブロモ-3-ピリジルメチル基、2-ブロモ-4-ピリジルメチル基、
2-ブロモ-4-ピリジルメチル基、4-シアノ-2-ピリジルメチル基、5-

シアノー-2-ピリジルメチル基、4-シアノー-3-ピリジルメチル基、5-シアノー-3-ピリジルメチル基、2-シアノー-4-ピリジルメチル基、2-シアノー-4-ピリジルメチル基、4-ニトロ-2-ピリジルメチル基、5-ニトロ-3-ピリジルメチル基、4-ジメチルアミノ-2-ピリジルメチル基、5-ジメチルアミノ-3-ピリジルメチル基、4-カルバモイル-2-ピリジルメチル基、5-カルバモイル-3-ピリジルメチル基、2-ピラジニルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、3-オキサジアゾリルメチル基、2-(4-メトキシフェノキシ)エチル基、3-(4-メトキシフェノキシ)プロピル基、4-(4-メトキシフェノキシ)ブチル基、1-ベンゾトリアゾリルメチル基、2-(1-ベンゾトリアゾリル)エチル基、3-(1-ベンゾトリアゾリル)プロピル基、4-(1-ベンゾトリアゾリル)ブチル基、4-モルホリニルメチル基、2-(4-モルホリニル)エチル基、3-(4-モルホリニル)プロピル基、4-(4-モルホリニル)ブチル基、2-ベンゾイミダゾリルメチル基、2-(2-ベンゾイミダゾリル)エチル基、3-(2-ベンゾイミダゾリル)プロピル基、4-(2-ベンゾイミダゾリル)ブチル基等を表す。

好ましくは、 R^{23} は、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、*n*-プロポキシカルボニルメチル基、*i*-プロポキシカルボニルメチル基、*n*-ブトキシカルボニルメチル基、*t*-ブトキシカルボニルメチル基、*N*-ヒドロキシメチルカルバモイルメチル基、*N*-エチルカルバモイルメチル基、4-ヒ

ドロキシ-2-オキソブチル基、5-ヒドロキシ-2-オキソペンチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、3-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、2-N, N-ジメチルアミノエチル基、3-N, N-ジメチルアミノプロピル基、4-N, N-ジメチルアミノブチル基、2-N, N-ジイソプロピルアミノエチル基、3-N, N-ジイソプロピルアミノプロピル基、4-N, N-ジイソプロピルアミノブチル基、2-(1-ピペリジル)エチル基、3-(1-ピペリジル)プロピル基、4-(1-ピペリジル)ブチル基、ベンジル基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル基、5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチル基、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチル基、6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチル基、5-メチル-3-ピリジルメチル基、6-メチル-2-ピリジルメチル基、5-エチル-3-ピリジルメチル基、6-エチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-t-ブチル-3-ピリジルメチル基、6-t-ブチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジルメチル基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-ピラジニルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、1-ベンゾトリアゾリルメチル基、2-(1-ベンゾトリアゾリル)エチル基、3-(1-ベンゾトリアゾリル)プロピル基、4-(1-ベンゾトリアゾリル)ブチル基、4-モルホリニルメチル基、2-(4-モルホリニル)エチル基、3-(4-モルホリニル)プロピル基、4-(4-モルホリニル)ブチル基、2-ベンゾイミダゾリルメチル基、2-(2-ベンゾイミダゾリル)エチル基、3-(2-ベンゾイミダゾリル)プロ

ピル基、4-(2-ベンゾイミダゾリル)ブチル基を表す。

より好ましくは、 R^{23} は、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、N-ヒドロキシメチルカルバモイルメチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、4-ヒドロキシ-2-オキシブチル基、5-ヒドロキシ-2-オキシペンチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、2-N, N-ジメチルアミノエチル基、3-N, N-ジメチルアミノプロピル基、4-N, N-ジメチルアミノブチル基、2-N, N-ジイソプロピルアミノエチル基、3-N, N-ジイソプロピルアミノプロピル基、4-N, N-ジイソプロピルアミノブチル基、2-(1-ピペリジル)エチル基、3-(1-ピペリジル)プロピル基、4-(1-ピペリジル)ブチル基、ベンジル基、5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル基、5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチル基、6-ヒドロキシメチル-2-ピリジルメチル基、6-アセトキシメチル-2-ピリジルメチル基、5-メチル-3-ピリジルメチル基、6-メチル-2-ピリジルメチル基、5-エチル-3-ピリジルメチル基、6-エチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-t-ブチル-3-ピリジルメチル基、6-t-ブチル-2-ピリジルメチルオキシ基、5-メトキシカルボニル-3-ピリジルメチル基、5-エトキシカルボニル-3-ピリジルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-ピラジニルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、1-ベンゾトリアゾリルメチル基、2-(1-ベンゾトリアゾリル)エチル基、3-(1-ベンゾトリアゾリル)プロピル基、4-(1-ベンゾトリアゾリル)ブチル基、4-モルホリニルメチ

ル基、2-(4-モルホリニル)エチル基、3-(4-モルホリニル)プロピル基、4-(4-モルホリニル)ブチル基、2-ベンゾイミダゾリルメチル基、2-(2-ベンゾイミダゾリル)エチル基、3-(2-ベンゾイミダゾリル)プロピル基、4-(2-ベンゾイミダゾリル)ブチル基を表す。

R^{24} は、水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基を表す。より詳細には、炭素原子数1ないし4のアルキル基とは、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基等を表す。

本明細書中、アルコキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基、またはアルカノイル基の場合の炭素原子数は、それぞれアルコキシ部分、アルキル部分、またはアルキル部分の炭素原子数を示す。

本明細書中の保護されていても良い置換基の保護基とは、特に規定するもののほか、水酸基の保護基としては、メチル基・*t*-ブチル基・ベンジル基・トリチル基・メトキシメチル基等のアルキル系保護基、トリメチルシリル基・*t*-ブチルジメチルシリル基等のシリル系保護基、ホルミル基・アセチル基・ベンゾイル基等のアシル系保護基、メトキシカルボニル基・ベンジルオキシカルボニル基等のカルボネート系保護基等があげられる。

カルボキシル基の保護基としては、メチル基・エチル基・*t*-ブチル基・ベンジル基・メトキシメチル基等のエステル系保護基等があげられる。

アミノ基の保護基としては、ベンジル基・トリチル基・メトキシメチル基等のアルキル系保護基、ホルミル基・アセチル基・ベンゾイル基等のアシル系保護基、*t*-ブトキシカルボニル基・ベンジルオキシカルボニル基等のカルバメート系保護基などがあげられる。

本発明化合物は、無機酸または有機酸との塩を形成することができる。これらの塩の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの無機酸との塩、酢酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩などの有機酸との塩、などがあげられる。置換基の種類によっては無機塩基または有機塩基との塩を形成することもできる。炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基との塩、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン等の有機塩基との塩、などがあげられる。これらの塩は常法、例えば、当量の本発明化合物と所望の酸、あるいは塩基を含む溶液を混合し、所望の塩を濾取するか溶媒留去して集めることにより得ることができる。

また、本発明の化合物またはその塩は、水、エタノール、グリセロール等と溶媒和物を形成することができ、このような溶媒和物も本発明に含まれる。尚、本発明の溶媒和物はこれらの限定されるものではない。

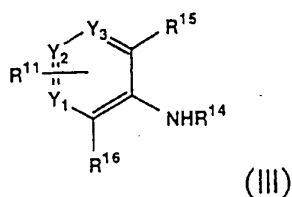
式(I)で表される本発明化合物は、以下の反応式に示される製造法により得ることができる。以下の反応式1、反応式2、および説明中の式(I)、式(I)-a、式(I)-b、式(II)、式(VI)、式(XIV)、式(XV)、式(XVI)、式(XVII)、および式(XVIII)で表される化合物さらに式中における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、A、A'、Q、X、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ の定義は前記と同一である。また以降の説明中の式(III)、式(IV)、式(V)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、式(XI)、式(XII)、および式(XIII)で表される化合物さらに式中における R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{20} 、 R^{21} の

定義は式中で説明する。本発明化合物である式（I）で代表される縮合４環系ヘテロ環化合物およびその塩の合成は、文献公知または市販の化合物から容易に製造することが可能である式（III）で表される化合物またはそれらの塩から図１に示す製造法１と図２に示す製造法１から製造することができる。また、図１に示す製造法２と図２に示す製造法１により製造することもできる。

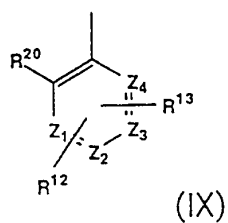
以下、詳細に製造方法を説明する。

<製造法１>

式（III）

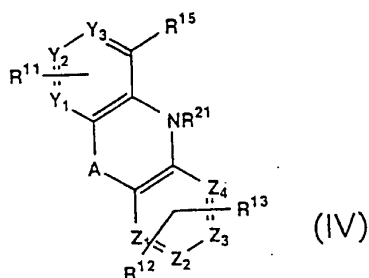


（式中、 R^{11} 、 $Y^1 \sim Y^3$ は前記と同一の意味を表し； R^{14} は水素原子、基：
 $-\text{COR}^{17}$ （式中 R^{17} は水素原子または炭素原子数１ないし４の直鎖または分枝鎖のアルキル基を表す。より詳細には、炭素原子数１ないし４の直鎖または分枝鎖のアルキル基とは、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、 n -ブチル基、 t -ブチル基等を表す。））、または式（IX）



（式中 R^{12} 、 R^{13} 、 $Z^1 \sim Z^4$ は前記と同一の意味を表し、 R^{20} は、水素原子、

水酸基、基： $-\text{NHR}^{21}$ （式中 R^{21} は水素原子または基： $-\text{COR}^{17}$ を表す。）、チオール基、カルボキシル基、ハロゲン原子、基： $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、基： $-\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ または基： $-\text{Sn}(\text{Bu})_3$ を表し； R^{15} は水素原子、シアノ基または基： $-\text{COOR}^{17}$ を表し； R^{16} は水素原子、水酸基、基： $-\text{NHR}^{21}$ 、チオール基、カルボキシル基、ハロゲン原子、基： $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、基： $-\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ 、基： $-\text{Sn}(\text{Bu})_3$ または式（IX）を表す。）を表す。）で表される化合物もしくはその塩の閉環反応を行い、下記式（IV）



（式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{21} 、 $\text{Y}^1 \sim \text{Y}^3$ 、 $\text{Z}^1 \sim \text{Z}^4$ 、AおよびA中に定義される R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、もしくは R^{10} は前記と同一の意味を表す。）で表される化合物を得ることができる。式（IV）で表される縮合3環系ヘテロ環化合物は骨格自体の構築方法は文献公知であるため、その手法を応用し合成することができる。

以下に合成方法の例を挙げるがこの方法に何ら限定されるものではない。

例えば、Aがカルボニル基の場合、カルボキシル基を塩化チオニルもしくは臭化チオニル等のハロゲン化チオニル試薬を用いて、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、氷冷下から反応混合物が加熱還

流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から1時間で酸ハロゲン化物とした後、塩化アルミニウム、塩化すず、塩化亜鉛等のルイス酸存在下に、無溶媒もしくはニトロベンゼン、二硫化炭素、あるいはジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中、好ましくは二硫化炭素、あるいは塩化メチレン溶媒を用いて、 -78°C から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から3時間フリーデルクラフツ反応させるか、無水トリフルオロ酢酸を用いて、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、好ましくはトルエンを溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から10時間反応させるか、もしくは五酸化リン、ポリリン酸あるいはポリリン酸エステル等のリン試薬存在下に、無溶媒、必要ならばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、クロロベンゼン、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中、好ましくはクロロホルムを溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間反応させることにより目的物を得ることができる。

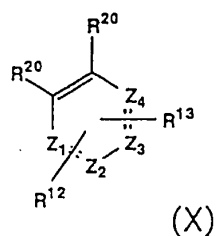
また、Aが酸素原子、硫黄原子、基： $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 等の場合には、銅粉、酸化銅または鉄粉の存在下に、好ましくは、酸化銅の存在下に、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基やナトリウムアルコキシド、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属試薬、好ましくは炭酸カリウムを用いて、無溶媒あるいはN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、1,2

ージメトキシエタン (DME)、ジブチルエーテル、キシレン、デカリン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリドン (DMI) 等の適当な高沸点溶媒、好ましくは無溶媒で、100℃から200℃で、好ましくは180℃から190℃で、反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間でウルマン反応を行うことにより目的物を得ることができる。

また対応するアルコール、チオールおよびアミンとハロゲンとを塩基を用いて脱ハロゲン化水素することによっても目的物を得ることができる。

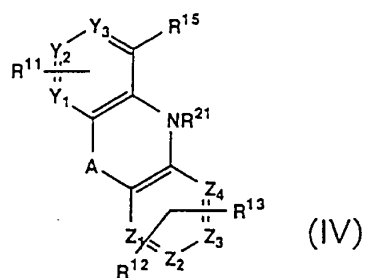
特にAが硫黄原子の場合においてはジクロルベンゼン中イオウとヨウ素を用いて直接閉環することも可能である。

あるいは、式 (X)

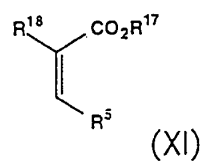


(式中、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{20} 、および、 $Z^1 \sim Z^4$ は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物を用いて、文献 *Tetrahedron* Vol. 49, No. 1, pp. 49-64, 1993 あるいは *Tetrahedron Letters*, Vol. 34, No. 13, pp. 2127-2130, 1993 等に記載の方法を用いて得られた中間体を閉環し導くことも可能である。さらには、公知の α 、 β 、 γ および δ カルボリン骨格の合成方法も式 (IV) の化合物を合成するには有用である。また、置換基の位置によっては、市販の3環系化合物の置換基変換等により合成することも可能である。

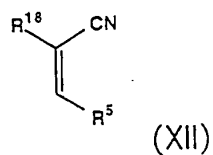
次に式 (IV)



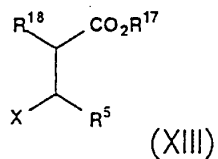
で表される化合物もしくはその塩と、下記式 (XI)



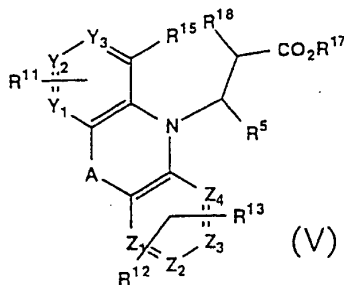
(式中、 R^5 、 R^{17} は前記と同一の意味を表し； R^{18} は水素原子またはメチル基を表す。)、あるいは下記式 (XII)



(式中、 R^5 、 R^{18} は前記と同一の意味を表す。)、あるいは下記式 (XIII)



(式中、 R^5 、 R^{17} 、 R^{18} 、 X は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物とを反応させ、必要であれば加水分解することにより、下記式 (V)



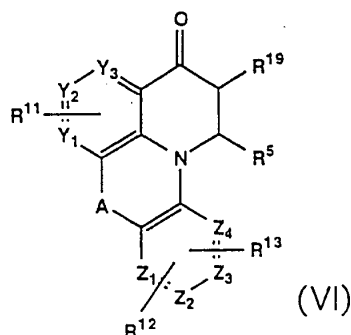
(式中、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ 、 A および A 中に定義される R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、もしくは R^{10} は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物を得ることができる。

すなわち、式(IV)の化合物と式(XI)、あるいは式(XII)の化合物を酢酸銅、 N -ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド(トリトンB)等の共存下あるいは非共存下で、好ましくはトリトンBの存在下に、無溶媒あるいは水、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン(DME)等のエーテル系溶媒、好ましくはアセトンを溶媒として用い、氷冷下から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から1時間でマイケル付加反応を行い、必要に応じて希塩酸、希硫酸等の酸性水溶液あるいは希水酸化ナトリウム水溶液、希水酸化カリウム等の塩基性水溶液中、好ましくは希塩酸水溶液または希水酸化ナトリウム水溶液中、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から12時間で加水分解するか、または、式(IV)の化合物と式(XIII)の化合物を炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、 N,N -ジアル

キルアニリン等の有機塩基、好ましくは水素化ナトリウムを用いて、溶媒としてアセトニトリル、ジメチルホルムアミド（DMF）等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン（THF）に代表されるエーテル系溶媒、好ましくはDMFを溶媒として用い、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には15分から3時間で付加反応を行い、必要に応じて希塩酸、希硫酸等の酸性水溶液あるいは希水酸化ナトリウム水溶液、希水酸化カリウム等の塩基性水溶液中、好ましくは希塩酸水溶液または希水酸化ナトリウム水溶液中、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から12時間で加水分解することにより式（V）の化合物を製造することができる。

次いで式（V）の化合物を塩化チオニルもしくは臭化チオニル等のハロゲン化チオニル試薬を用いて、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、氷冷下から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から1時間で酸ハロゲン化物とした後、塩化アルミニウム、塩化スズ、塩化亜鉛等のルイス酸存在下に、無溶媒もしくはニトロベンゼン、二硫化炭素、あるいはジクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中、好ましくは二硫化炭素、あるいは塩化メチレン溶媒を用いて、 -78°C から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には15分から3時間フリーデルクラフツ反応させるか、無水トリフルオロ酢酸を用いて、

ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、好ましくはトルエンを溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から10時間反応させるか、もしくは五酸化リン、ポリリン酸あるいはポリリン酸エステル等のリン試薬存在下に、無溶媒、必要ならばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、クロロベンゼン、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中、好ましくはクロロホルムを溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間反応させることにより、下記式(VI)



の化合物を得ることができる。

この閉環反応の選択性は、2つのベンゼン環上の置換基 R^{11} と R^{12} (R^{13})の電子的環境の違いにより、相対的に電子供与性の大きい置換基側に閉環する。これを利用し所望の方向へ閉環させるために、閉環後に変換あるいは除去可能な置換基は有効に利用できる。

また、閉環の選択性に乏しく、混合物が得られた場合は、必要に応じて再結晶あるいはカラムクロマトグラフィー等で分離精製することが可能である。

また、特に選択的に閉環させるために、 $R^{1'}$ にシアノ基あるいはカルボキシル基を導入しておく方法も有効である。

例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒中、好ましくはトルエンを溶媒として、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から10時間、水素化ナトリウムを用いて閉環したのち、濃塩酸、濃硫酸、濃臭化水素酸等の酸性水溶液中、好ましくは48%臭化水素酸を溶媒として、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には30分から3時間反応させるか、あるいは、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等を用いてナトリウム塩とした後、無水酢酸中、酢酸ナトリウムを用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは60～80度で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から5時間反応させ目的とする式(VI)の化合物を得ることができる。

式(VI)で表される化合物の $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ および $R^{3'}$ が、式(I)で表される化合物の R^1 、 R^2 および R^3 に含まれる基である場合には、後述する $R^{1'}$ から R^1 への変換により、式(VI)の化合物から直接、式(I)の化合物へ誘導することができる。

次に、図1に示した式(VI)で表される化合物から式(I)で表される化合物へ誘導する際の置換基変換を、図2に示し、以下、詳細に説明する。

式(VI)の化合物は、必要に応じて水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基またはピペラジン、ピペリジン、モルホリン、*n*-BuLi等の有機塩基の存在下に、好ましくは水酸化ナトリウムの存在下に、メ

タノール、エタノール等のアルコール系溶媒、エーテル、THF、ジオキサン等のエーテル系溶媒、好ましくはエタノールを溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で、反応が十分進行する時間、具体的には3時間から12時間で式(XVII)



で表されるアルデヒドとアルドール縮合反応を行い、得られた化合物を単離せず、系内で脱水し、さらに得られたエノンの二重結合を環内へ異性化させるか、単離後、クロラニル、ジクロロジシアノベンゾキノン(DDQ)、5%パラジウム炭素等の酸化剤、好ましくはDDQを用いて、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系無極性溶媒、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、エチレングリコール等のアルコール系溶媒、好ましくはジオキサンを溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で酸化(脱水素)反応させるか、光、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)や過酸化ベンゾイル(BPO)等の過酸化物の共存下あるいは非共存下、好ましくは非共存下、塩素ガス、臭素、臭化銅、N-ブロモスクシンイミド(NBS)、N-クロロスクシンイミド(NCS)、トリハロゲノメタンスルホニルハロゲニドやトリクロロブロモメタン等の適当なハロゲン化剤、好ましくは臭化銅を用い、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系無極性溶媒、酢酸あるいは二硫化炭素溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、好ましくはクロロホルムあるいは酢酸エチルを溶媒として用い、室温から反応混合物が加熱還流する温度、好ましくは加熱還流する温度で

反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間でハロゲン化し、反応性誘導体とした後、必要に応じて炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくは炭酸セシウムを用いて、さらに必要に応じて溶媒としてアセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン (THF) に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは無溶媒で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には30分から12時間でフェノール、アニリン、N-メチルアニリン、トリアゾール、イミダゾール、モルホリン等と置換反応を行った後、クロラニル、DDQ等の酸化剤、好ましくはDDQを用いて、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系無極性溶媒、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、好ましくはジオキサンを溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で酸化(脱水素)反応するか、直接上記条件下に酸化(脱水素)反応することにより、式(XIV)で表される化合物を得ることができる。

次いで、必要に応じて置換基変換を行う。例えば、 R^{11} 、 R^{12} もしくは R^{13} が保護されたヒドロキシル基であれば、塩酸水溶液、あるいはフッ化水素酸水溶液、好ましくは塩酸水溶液中、氷冷下から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で、反応が十分進行する時間、具体的には15分から12時間で脱保護し；あるいは、 R^{11} 、 R^{12} もしくは R^{13} がメトキシ基の場合は、三臭化ホ

ウ素、塩化アルミニウム、臭化水素酸の存在下に、好ましくは三臭化ホウ素の存在下に、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、酢酸溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用いて、氷冷下から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で、反応が十分進行する時間、具体的には3時間から24時間で脱保護し；あるいは、 R^{11} 、 R^{12} もしくは R^{13} がベンジルオキシ基の場合は、パラジウム、酢酸ナトリウムの存在下、酢酸溶媒中、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で、反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で脱保護し、ヒドロキシ体とすることができる。

KIの存在下または非存在下に、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N，N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくは炭酸カリウムを用いて、溶媒としてアセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の極性溶媒、THF、ジオキサン、DME等のエーテル系溶媒好ましくはDMSOを溶媒として用い、室温から80℃の温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で、下記式(XVII I)で表される反応性ハロゲン誘導体



と、 R^{11} が水酸基である式(XIV)で表される化合物とを反応させ、式(XV)で表される化合物を得ることができる。 R^{12} が水酸基の場合には、アセチルクロライドやブromo酢酸エステルを反応させることができ、 R^{13} が水酸基の場合には、アセチルクロライドを反応させることができる。

また、一般式 (X I V) で表される化合物を適当な置換基に変換した一般式 (X V I) で表される化合物において、 R^{11} が 4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数 1 ないし 6 の直鎖のアルキル基の場合、具体的には 2-(4-メトキシフェノキシ)エチルオキシ基、3-(4-メトキシフェノキシ)プロピルオキシ基、4-(4-メトキシフェノキシ)ブチルオキシ基等の場合、セリウムアンモニウムナイトレート (CAN) の存在下、アセトニトリルと水の混合溶媒またはアセトニトリル中、好ましくはアセトニトリルと水の混合溶媒中、氷冷下から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは 0℃で、反応が十分進行する時間、具体的には 15 分から 4 時間で脱保護し、一般式 (I) で表される化合物、具体的には R^1 が 2-ヒドロキシエチルオキシ基、3-ヒドロキシプロピルオキシ基、4-ヒドロキシブチルオキシ基等に導くことができる。

その他の置換基変換としては、 R^{11} または R^{12} がハロゲン原子であれば、銅、ヨウ化銅の存在下に、アンモニア水溶液中、150℃から 200℃の温度で、好ましくは 180℃から 190℃の温度で、反応が十分進行する時間、具体的には 3 時間から 12 時間反応させアミノ基へ変換するか；シアン化銅存在下に、DMF 中、100℃から 200℃の温度で、好ましくは 120℃から 140℃の温度で、反応が十分進行する時間、具体的には 1 時間から 12 時間反応させシアノ基へ変換することができる。

また、 R^{11} または R^{12} がニトロ基であれば銅の存在下に、希硫酸を溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは 50℃で、反応が十分進行する時間、具体的には 30 分から 3 時間でアミノ基へ変換することが

できる。

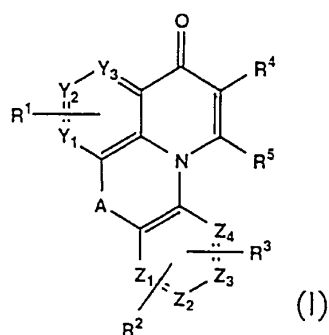
R^{11} または R^{12} がアミノ基であれば亜硝酸ナトリウムの存在下に、希硫酸を溶媒として用いて、氷冷下から加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で、反応が十分進行する時間、具体的には5分から3時間で水酸基へ変換することができる。

R^{11} または R^{12} がアセチル基であれば、光、AIBNや過酸化ベンゾイル(BPO)等の過酸化物の共存下あるいは非共存下、好ましくは非共存下、塩素ガス、臭素、臭化銅、N-ブロモスクシンイミド(NBS)、N-クロロスクシンイミド(NCS)、トリハロゲノメタンスルホニルハロゲニドやトリクロロブロモメタン、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロマイド(PTT)等の適当なハロゲン化剤、好ましくはPTTを用い、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系無極性溶媒、THF、ジオキサン、DME等のエーテル系溶媒、酢酸あるいは二硫化炭素溶媒、好ましくはTHFを溶媒として用い、室温から反応混合物が加熱還流する温度、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間でハロゲン化した後、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくは炭酸水素ナトリウムを用いて、溶媒としてアセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、THFに代表されるエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、好ましくはエタノールを溶媒として用い、室温から反応

混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間でアニリン、N-メチルアニリン、モルホリン等と反応を行うことができる。

R^{11} または R^{12} がハロゲン原子の場合、パラジウムの存在下に、酢酸を溶媒として用いて、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは加熱還流する温度で、反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で脱ハロゲンすることができる。これらの置換基変換は、 R^{13} においても可能である。

必要に応じてさらに置換基変換することによって、式(I)

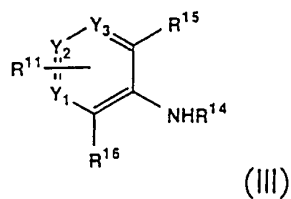


の化合物またはその塩を製造することができる。式(I)で表される化合物またはその塩は、式(XIV)の化合物において、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} を上記と同様の反応により置換基変換して、式(XVI)で表される化合物とし、前述と同様に、式(XVII)で表される反応性ハロゲン誘導体と反応することによっても製造することができる。

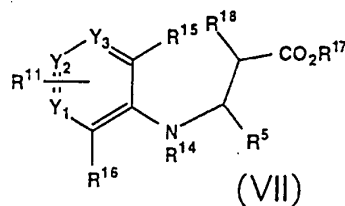
<製造法2>

式(I)の化合物は、置換基の位置、種類、置換基数、閉環の選択性から、場合によっては、製造法2によって効率よく合成される。

下記式 (I I I)



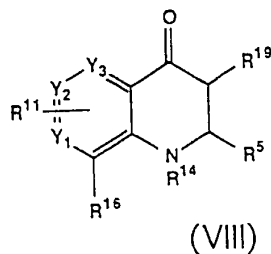
で表される化合物またはその塩を、製造法 1 における式 (I V) から式 (V) の製法と同様の方法で、下記式 (V I I)



(式中、R⁵、R¹¹、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、および、Y¹ ~ Y³ は前記と同一の意味を表す。) に誘導することができる。

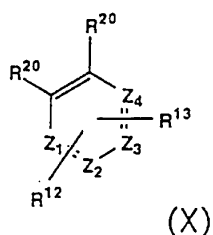
式 (V I I) の化合物は製造法 1 における、式 (I I I) から式 (I V) への閉環反応と同様の方法で式 (V) に導くことができる。以下製造法 1 と同様の方法で式 (I) の化合物、またはその塩を製造することができる。

あるいは、式 (V I I) の化合物を、製造法 1 における式 (V) から式 (V I) の製法と同様の方法で環化反応することにより、下記式 (V I I I)

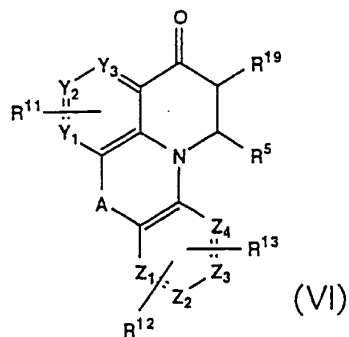


(式中、 R^5 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{19} 、および、 $Y^1 \sim Y^3$ は前記と同一の意味を表す。)を得ることができる。

必要に応じてこの化合物と式 (X)



で表される化合物を、銅粉、酸化銅または鉄粉の存在下に、好ましくは、酸化銅の存在下に、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基やナトリウムアルコキシド、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属試薬、好ましくは炭酸カリウムを用いて、無溶媒あるいはDMF、DMSO、DME、ジブチルエーテル、キシレン、デカリン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリドン (DMI) 等の適当な高沸点溶媒、好ましくは無溶媒で、100℃から200℃で、好ましくは180℃から190℃で、反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間でウルマン反応を行うか、あるいは一般的な R^{16} の置換反応により所望の置換基を導入したのち、反応式1の製造法1に記載した式 (III) から式 (IV) の製造方法と同様の方法を用いて式 (VI)



の化合物へ誘導することができる。

以下製造法 1 と同様の方法で式 (I) の化合物、またはその塩を製造することができる。

また、上記製造法により合成した各化合物に置換基として水酸基、アミノ基、カルボキシル基、チオール基等の反応性基がある場合には、各反応工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えばプロテクトィブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第 2 版、1991 年の総説 に記載の方法により行うことができる。

また、製造法の各工程の化合物は、必要に応じて官能基を常法により、酸化、還元することも可能である。

[試験例]

次に、本発明の代表化合物の薬理作用、毒性等について述べるが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。

(実験例 1)

〔PDE阻害作用〕

方法 1

ラグニア (Lugnier) らの方法 (バイオケミカル ファーマコロジー (BioChem. Pharmacol.) 35 巻、1743-1751 頁、1986 年) を基にイヌ大動脈より PDE を精製した。イヌ大動脈を氷冷下で、6 倍容の 2 mM の酢酸マグネシウム、5 mM のエチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、100 μ g/ml のフェニルメチルスルフォリルフロリド (phenyl methyl sulfonyl fluoride) および 15 mM の 2-メルカプトエタノール (2-ME) を含む pH 7.5、20 mM のトリス-塩酸緩衝液中で細切し、ワーリングブレンダーおよびガラスホモジナイザーを用いてホモジナイズし、1200 × g で 30 分間遠心した。遠心上清をとり、45% 飽和になるように硫酸アンモニウムを添加し、塩析した。得られた沈殿画分を 2 mM の酢酸マグネシウムおよび 1 mM の 2-ME を含む pH 7.5、20 mM のトリス-塩酸緩衝液に再浮遊させ、一夜透析した後 DEAE-トリスアクリルカラム (DEAE TRISACRYL M: IBF) に添加した。0-0.4 M の塩化ナトリウムのグラジエントをかけて溶出し、PDE タイプ V および PDE タイプ III を他のアイソザイムと分離した。一方、45% 飽和硫酸アンモニウム上清画分に 65% 飽和になるように硫酸アンモニウムをさらに添加し、塩析し得られた沈殿画分を、同様に DEAE-トリスアクリルカラムに添加して 0-0.4 M の塩化ナトリウムのグラジエントをかけて溶出し、PDE タイプ I を分離した。

方法 2

屠殺場にて入手したウシ眼球より、PDEタイプVIを精製した。操作は、すべて暗室の赤色電灯のもと、氷冷下で、以下のように網膜の摘出、桿体外節、円盤膜、PDEの分離を行った。眼球のまわりの筋肉、結合織を取り除き、水晶体を含む部分をカミソリおよび外科バサミで切除した。残った眼盂に放射状に切れ目を入れて裏返し、その表面をピンセットで軽く擦って網膜を剥がし、遠沈管に集めた。pH 6.1のリン酸緩衝液(1/15M)を添加して15秒間軽く振盪し、7000×gで10分間遠心した。上清を除去して、沈殿にpH 4.7のリン酸緩衝液(1/15M)を添加して15秒間軽く振盪し、7000×gで10分間遠心した。沈殿に5mM MgSO₄を含む43%ショ糖-リン酸緩衝溶液(pH 6.1、1/15M)を添加して約2分間強く転倒攪拌し、視細胞外節を遊離させた。25000×gで20分間遠心し、液面上部に浮遊する赤色の視細胞外節懸濁液を回収した。懸濁液に5mM MgSO₄を含む100mM トリス塩酸緩衝液(pH 7.5)を加えて希釈した。凍結融解を3回繰り返して外節の膜を破壊して円盤を遊離させ、27000×gで20分間遠心し円盤を沈殿させた。沈殿を5mM MgSO₄を含む100mM トリス塩酸緩衝液(pH 7.5)に懸濁させて27000×gで20分間遠心することにより、円盤の洗浄を行った。沈殿を3.5mM エチレンジアミン四酢酸(EDTA)を含む10mM トリス塩酸緩衝液(pH 7.5)に懸濁後、攪拌、静置し、遊離Mg²⁺濃度を低下させることにより円盤膜表面に結合したPDEを遊離させた。27000×gで20分間遠心し、得られた上清をPDEタイプVIの粗精製画分として得た。

0.1%のウシ血清アルブミンを添加して保存し、得られたPDEは活性測定

の前にトリプシンにより活性化して使用した。粗精製画分を10倍希釈して等量の0.1mg/mlトリプシン溶液(2mM MgCl₂を含む20mM トリス塩酸緩衝液、pH 7.5)を添加し、4℃で30分間処理して活性化を行った。この溶液に0.52mg/ml大豆トリプシンインヒビター溶液(0.1%ウシ血清アルブミンを含む20mM トリス塩酸緩衝液、pH 7.5)を等量混合して反応を停止した。

PDE阻害活性の測定

得られたPDEタイプV、タイプIII、タイプI及びタイプVIを用い、トンプソン(Thompson)らの方法(アドバンシズインサイクリックヌクレオチドリサーチ(Adv. Cyclic Nucleotide Res.) 10巻、69-72頁、1979年)およびウェルズ(Wells)らの方法(バイオキミカバイオフィジカアクタ(Bioche. Biophys. Acta) 384巻、430-443頁、1975年)に従い活性を測定した。

すなわち1μMの基質cGMPまたはcAMP(トリチウム標識cGMPまたはcAMPを含む)、1mMのEGTAおよび2mMの酢酸マグネシウムを含むpH 7.5の50mM トリス-塩酸緩衝液に精製したPDE(タイプV、III、I)あるいは活性化したPDE(タイプVI)を加えた。PDE活性は、酵素により生成した5'GMPまたは5'AMPをさらに蛇毒でグアノシンまたはアデノシンに分解し、イオン交換樹脂(Dowex 1-X2)を用いて基質と分離し、シンチレーションカウンターで計量することで求めた。被験化合物の活性はこの反応系に被験化合物のそれぞれをジメチルスルホキシド(DMSO)溶液として添加した時に測定されるPDE活性から阻害率としても

とめ、プロビット法により IC_{50} 値 (50 % 阻害濃度) を算出した。DMSO の終濃度は、PDE 活性への影響を考慮して 2 % 以下とした。結果を表 1 に示した。

表 1 PDE 阻害活性

実施例番号	阻害活性 IC_{50} (μM)			
	タイプ V	タイプ III	タイプ I	タイプ VI
34	0.0025	>30	>30	0.025
35	0.0018	>30	>30	0.015
39	0.0038	>30	>30	0.061
43	0.0028	23	NT	0.036
44	0.0041	7.7	NT	0.038
47	0.0045	14	>30	0.071
50	0.011	4.3	>30	0.25
51	0.011	NT	NT	0.18
Sildenafil	0.0018	13	0.46	0.0063

NT : 未検討

いずれの本発明化合物にも顕著な PDE タイプ V 阻害作用と高い酵素阻害選択性が認められた。また、本発明化合物の PDE タイプ VI に対する阻害作用はタイプ V に対してより高濃度で阻害作用を示し、タイプ VI とタイプ V への作用間に解離を示した。

(実験例 2)

〔ラット鼻腔内投与吸収性〕

8 週令の Wistar 系雄性ラットをウレタン 1 g/kg の腹腔内投与により麻酔した。頸部を切開して気管を露出し、ポリエチレンチューブ (SP120、夏目製作所) を気管に挿入した。次に食道を一部切開して同径のポリエチ

レンチューブを後鼻腔へ向けて挿入し、先端を脱脂綿と接着剤で密栓した。鼻腔蓋管からの薬液の漏れを防ぐために口腔に空いている上顎部の鼻腔蓋管を合成接着剤で閉じておいた。薬物は0.1%酒石酸溶液に溶解し、外鼻孔からマイクロピペットで500 μ l/kg投与して直ちに両外鼻孔を接着剤で閉じた。対照として、薬物を静脈内投与したラットを作成した。投与後経時的に尾静脈より一定量をヘパリン処理ガラス管にて採血し、遠心の後、血漿を取得した。血漿の一定量を3回のtブチルーメチルーエーテルによる抽出により分取し、有機相を乾固し、HPLC初期溶媒に溶解させた。その一定量を紫外吸光検出器を接続したHPLCに注入し、逆相カラムにより血漿中の薬物濃度を測定した。測定値より最大血中濃度到達時間(T_{max})、平均滞留時間(MRT)および平均吸収時間(MAT)を計算した。結果を表2に示した。

表2 鼻腔内投与吸収性

実施例番号	投与量 (mg/kg)	T _{max} (hr)	MRT (hr)	MAT (hr)
実施例81	0.3	0.2~0.5	0.8~1	0.2~0.3

実施例81は、経口投与と比べ、T_{max}は短縮され、MRTも短縮された。すなわち、鼻腔内投与により速やかで効率の良い吸収が認められ初回通過効果による影響もなく、かつ適切な持続時間が得られた。

また、薬物投与時の観察では刺激性はなく、実験期間を通じて鼻粘膜にも異常は認められなかった。

(実験例 3)

〔毒性実験〕

本発明化合物について毒性を調べた。4週齢のWistar系雄性ラットに本発明の実施例番号4、10、14、18及び29の化合物を、1日100mg/kg、4日間経口投与し、観察したところ、投与終了後翌日まで死亡例はなく、体重および一般症状にも異常は認められなかった。

以上の実験例から、本発明化合物は顕著なPDEタイプV阻害作用と高い酵素阻害選択性を有すること及び本発明化合物のPDEタイプVIに対する阻害作用は、PDEタイプVに対してより高濃度で阻害作用を示し、タイプVIとタイプVへの作用間に解離を示した。また、本発明化合物は、*in vitro*における海綿体平滑筋弛緩増強作用を有し、更に本発明化合物の静脈内注射は、*in vivo*においてニトロプルシッドNaの海綿体内注射によって引き起こされる海綿体内圧の上昇を増強する。

また、本発明の化合物は、経口投与だけでなく、鼻腔内投与の経路でも吸収され、速やかな吸収、適切な持続時間を示した。

一方、本発明化合物は毒性試験においてなんらの異常が認められなかったことから、毒性が低いことが示された。また、本発明化合物は、椎骨動脈流や総頸動脈流等の循環動態に与える影響が少なく、アデノシン受容体への結合能が弱い。

従って、本発明の縮合4環系ヘテロ環化合物は、顕著なPDEタイプV阻害作用と極めて高い酵素阻害選択性を示したので、cGMPの生体濃度を上昇させる効果を有することが明らかとなった。従って、PDEタイプV阻害作用が有効な

疾患、例えば、肺高血圧症、虚血性心疾患、勃起不全及、女性性的機能不全の治療または予防に有効であり、手術中、手術後の循環調節剤としても有用である。

本発明の式（I）で表される化合物は、強力で極めて高いPDEタイプV酵素阻害選択性を有しており、降圧作用が弱く、頭痛などの副作用も少ない。また、本発明化合物は、PDEタイプVIに対する阻害作用がPDEタイプVに対してより高濃度で阻害作用を有していることから、網膜に対する副作用が少なく、視界が青みを帯びたり、光に対する過敏性などの視覚障害が発生する作用が少ない。

肺高血圧症とは、肺高血圧を呈する様々な疾患、すなわち、慢性気管支炎、末梢気道病変、肺気腫、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺結核後遺症、びまん性間質性肺炎、びまん性細気管支炎、喘息、肺線維症、膠原病、肺血栓塞栓症、肺静脈閉塞症、肺血管炎および原発性肺高血圧症などが挙げられ、さらに、肺高血圧症の進行した肺性心のような疾患も含まれる。

肺高血圧を呈する患者は、肺血管閉塞により、肺循環障害を起こしており、チアノーゼ、呼吸困難を生じる。動悸・胸痛をみることも多く咳症も多い。本発明の医薬組成物は上記のような各種症状に有効である。

虚血性心疾患とは、ここでは各種原因により心臓における循環障害により生じた疾患の総称であり、労作性狭心症、安静狭心症、不安定狭心症、異型狭心症、急性心不全、慢性心不全、心筋梗塞、心臓浮腫、不整脈などが挙げられる。

虚血性心疾患を有する患者は、胸痛・胸部圧迫感などの狭心痛が一過性あるいは持続性に生じ、疲労感・めまい・息切れ・嘔吐・意識障害を伴う。心不全

では、呼吸困難・チアノーゼが認められ、血圧が著しく低下することにより、徐脈・冷汗・顔面蒼白等のショック症状も認められる。本発明の医薬組成物は、上記のような各種症状に有効である。

本発明化合物は、顕著に c GMP を増やすことから、動脈硬化症、P T C A 後の再狭窄等、血栓症（血管壁の外傷、動脈硬化、血管炎、血小板凝集などにより生じる血栓症）等にも使用できる。特にこれらの冠動脈における疾患は虚血性心疾患の要因としても注目されているものばかりであり、ひいては効果的なより有効性の高い虚血性心疾患予防薬および／または治療薬として期待されるものである。

これらの冠動脈における動脈硬化性疾患の一因である血管平滑筋細胞の増殖は、P T C A 後の冠動脈再狭窄あるいは他の部位での動脈硬化性血管肥厚などに大きく関与していると考えられており、c GMP を増やすことが、動脈硬化、P T C A 後の再狭窄において血管平滑筋細胞の増殖の抑制につながり、これらの疾患を予防することも可能である。また、肺高血圧を呈する疾患のうち、たとえば肺気腫や気管支炎の発症初期には肺高血圧の併発はないが、換気不良の長期化につれ肺血管肥厚や細小動脈平滑筋増生などによる肺循環障害が現れ、不可逆的な肺高血圧へと進展してゆくといわれることから、初期の段階で血管平滑筋細胞の増殖の抑制を考え予防的に投与すれば、その後の肺高血圧の発症を抑制することも可能である。

また、c GMP - P D E 阻害作用が有効な疾患として、上記の他に、c GMP の増加が有効と考えられる、喘息、慢性閉塞性肺疾患（気管支炎・肺気腫）、糸球体腎炎・糖尿病性腎症を含む糸球体疾患、腎不全、腎炎浮腫、泌尿器・生殖器

系の疾患（例えば、前立腺肥大、勃起不全および失禁症）、女性性的機能不全、末梢循環障害、末梢血管疾患、脳循環障害（脳梗塞等）、脳機能障害、痴呆、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、高血圧症等にも使用できる。特に、喘息、慢性閉塞性肺疾患（気管支炎・肺気腫）、糸球体腎炎・糖尿病性腎症を含む糸球体疾患、腎不全、腎炎浮腫、泌尿器・生殖器系の疾患（例えば、前立腺肥大、勃起不全および失禁症）、女性性的機能不全に使用することが可能である。

勃起不能とは、雄性における性行能力の欠如と定義することができ、より具体的には、勃起不能または勃起不全を、性行に十分な陰茎硬度や勃起持続時間を得ることができない状態と定義することができる。勃起のメカニズムには、NO-c GMP系が係わっているといわれており、血管内皮細胞由来弛緩因子の本体であるNOがc GMPを介してその血管弛緩作用を発現することが知られていることから、c GMP分解系を抑制しc GMPの濃度を維持することで、勃起不全の改善が可能となる。

女性性的機能不全とは、陰核障害に関連するオルガスムス不全を含む性的機能の障害を意味する。c GMP分解系を抑制し、c GMPの濃度を維持することで、女性性的機能不全の改善が可能となる。

腎不全とは、様々な原因に基づく腎機能低下すなわち糸球体濾過量（GFR）の低下による病態および臨床諸症状である。また、慢性腎不全では一部の糸球体が硬化像を示すが、障害の少ない糸球体にも硬化が進行することで腎不全が進行すると考えられている。糸球体機能の低下は様々な病因により異なるが、c GMPを増加させることによって、腎血行動態の改善がGFRの上昇につながる

り、その結果、各種排泄物質の体内蓄積が抑制され尿毒症が改善することが可能となる。また、濃縮能の障害による多尿、夜間尿の改善も可能である。腎不全時には不適當なNa、水負荷があるとGFR減少のため十分な代償ができず、浮腫、肺水腫、うっ血性心不全、高血圧などがみられるが、これらを改善することも可能である。また、cGMP増加はメサングウム細胞、基質の増加を抑制するため、糸球体硬化を抑制し糸球体疾患、腎不全の進行を抑制することも可能である。すなわち、cGMPを増加させることによって、従来薬物で進行を止めることが困難と考えられていた腎不全から末期腎に至る過程を抑止し、腎透析を回避することも可能になる。

本発明の医薬は、医薬組成物の形態で投与される。

本発明の医薬組成物は、本発明の式(I)で表される化合物の少なくとも一つ以上を含んでいればよく、医薬上許容される添加剤と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤(例;乳糖、白糖、マンニット、結晶セルロース、ケイ酸)、結合剤(例;結晶セルロース、糖類(マンニトール、白糖、ソルビトール、エリスリトール、キシリトール)、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、マクロゴール)、滑沢剤(例;ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク)、着色剤、香味剤、崩壊剤(例;トウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース)、防腐剤(塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル)、等張化剤(例;グリセリン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、マンニトール、ブドウ糖)、pH調節剤(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、塩酸、硫酸、リン酸緩衝液等の緩衝液)、安

定化剤（例；糖、糖アルコール、キサンタンガム）、分散剤、酸化防止剤（例；アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、 $d\text{-}\alpha$ -トコフェロール）、緩衝剤、保存剤（例；パラベン、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム）、芳香剤（例；バニリン、 l -メントール、ローズ油）、溶解補助剤（例；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ポリエチレングリコール、リン脂質コレステロール、トリエタノールアミン）、吸収促進剤（例；グリコール酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、アシルカルニチン類、リモネン）、懸濁化剤、または乳化剤、一般的に用いられる適当な添加剤または溶媒の類を、本発明の化合物と適宜組み合わせて種々の剤形とすることができる。

こうした剤形とは、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、座剤、膺座剤、舌下投与剤、バッカル剤、口腔内崩壊剤、咀嚼剤、トローチ、ゼリー状剤、ペースト剤、口腔粘膜パッチ剤、シロップ剤（経口用液剤、乳化剤）、吸入剤、外用剤（軟膏剤、クリーム剤、ゼリー状剤、ゲル剤等）、貼付剤（テープ剤、パッチ剤、パップ剤等）、ペレット剤、注射剤、鼻腔投与剤（液剤、粉剤）、尿道内投与剤等があげられ、経口または非経口（例えば、静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、直腸内投与、膺内投与、鼻腔内投与、尿道内投与、経皮吸収または口腔内粘膜、陰茎粘膜等の経粘膜吸収等）により患者に投与し得る。好ましくは、経口投与剤、鼻腔内投与用製剤、尿道内投与製剤、経皮製剤あるいは経粘膜投与製剤により患者に投与し得る。さらに経口投与剤、鼻腔内投与用製剤または尿道内投与製剤が好ましい。

本発明組成物の投与方法は、必要時に頓服する方法と、一日一定食ずつある期

間連用する方法がある。頓服の場合は、特に鼻腔内投与あるいは口腔内粘膜投与が好ましく、服用後数分から30分程度で効果が期待される。連用の場合は、経口投与あるいは経皮投与が好ましい。特に経皮投与の場合は、緩徐で持続的な薬物の吸収が得られ、性的刺激により自然な勃起が可能な勃起準備状態を持続することができる。

本発明の投与量は、通常成人1日あたり0.1mg-2.5g、好ましくは0.5mg-1.0g、さらに好ましくは1mg-500mgであるが、症状あるいは投与経路に応じて適宜増減できる。

全量を1回あるいは2-6回に分割して経口または非経口投与することや、点滴静注等、連続投与することも可能である。

鼻腔内投与用の場合、適当な投与器具、例えばスプレーポンプ、エアゾール、ネブライザー、アトマイザー等の定量噴霧器によるドロップパーや経鼻スポイド投薬器等の滴下容器を用いて、鼻腔より吸引、滴下あるいは塗布して鼻粘膜等に付着させて鼻粘膜から有効成分を吸収させることができる。鼻腔内投与用液剤の場合、片方ないし両鼻孔に各1回ずつ、1鼻孔あたり20~300 μ l、好ましくは50~200 μ l、さらに好ましくは100~150 μ lずつ、1日1~6回投与することができる。鼻孔内投与用粉剤の場合、粉剤を充填したカプセルを、針を備えた専用の噴霧器にセットして針を貫通させ、それによりカプセルの上下に微少な穴をあけ、次いでゴム球等で空気を送り込んで粉剤を噴出させる方法があり、片方ないし両鼻孔に各1回ずつ、1鼻孔あたり1~20mg、好ましくは5~10mg、1日1~6回投与することができる。また、鼻孔内投与用ゲル等で比較的粘度が高い場合、チューブより直接鼻腔内に塗布する方法や鼻腔内に挿

入可能な器具に一定量を取り鼻腔内に塗布して投与することもできる。

鼻孔内投与用組成物には、さらに塩化ベンザルコニウム等の殺菌消毒剤を添加することができる。

鼻詰まりや鼻粘膜の炎症を起こしている患者の場合、投与量に対し適切な吸収量が得られないため、エピネフリン、硝酸ナファゾリン、塩酸トラマゾリン、テトリゾリン等の局所血管収縮剤、クロモグリム酸ナトリウム、フマル酸ケトチフェン等の抗アレルギー剤、臭化フルトロピウム、臭化イプラトロピウム等の鼻汁分泌抑制剤あるいはプレドニゾロン、フルニソリド、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム等のステロイド剤と併用あるいは合剤として投与することもできる。

また、本発明の鼻腔内投与用組成物は、速やかな吸収と適切な薬効持続時間が得られ、消化管や肝臓による初回通過効果を受けない。また、鼻粘膜への刺激性や充血、うっ血等がなく、消化器系の副作用の懸念がない。勃起不全に用いる場合、持続勃起の副作用の懸念がなく、海綿体注射に比べ自己投与が可能で患者および医師の負担が小さく、陰茎の挫傷や繊維増多の副作用の懸念がない。経口投与に比べ、シルデナフィルで知られている様な食餌による薬物吸収の影響を受けることがない。また、一回に過量を投与することは困難であり、患者が早期効果や更なる効果を期待して過量摂取することが防げる。

経皮投与の場合、軟膏剤、クリーム剤、ゲル化剤、あるいはテープ剤やパッチ剤あるいはハップ剤等の貼付剤等の形態で投与することができる。また、吸収促進剤やイオトフォレシス等の薬物送達システムを用いることもできる。1日～数

日に一度貼りかえることで持続的な薬効が得られるため、貼付剤等が好ましい。

本発明の経皮投与用組成物は、緩徐で持続的な吸収が得られる。勃起不全に用いる場合には、性的刺激により自然な勃起が可能な勃起準備状態を持続することができる。また、消化管や肝臓による初回通過効果を受けず、消化器系の副作用や持続勃起の副作用の懸念もない。海綿体注射に比べ自己投与が可能で患者および医師の負担が小さく、陰茎の挫傷や繊維増多の副作用の懸念がない。経口投与に比べ、シルデナフィルで知られている様な食餌による薬物吸収の影響を受けることがない。また、他の投与経路に比べ簡便である。

経粘膜投与として口腔内投与する場合、舌下投与剤、バツカル剤、口腔内崩壊剤、咀嚼剤、トローチ、ゼリー状製剤、ペースト剤、口腔粘膜パッチ剤の形態で投与することができる。好ましくは舌下投与剤、口腔内崩壊剤であり、さらに好ましくは口腔内崩壊剤である。また、吸収促進剤やpH調節剤、芳香剤、香味剤あるいは崩壊剤等を組み合わせて用いることができる。

また、経粘膜投与として、コンドームの内側に塗布する等により陰茎より薬物を吸収させることもできる。

本発明の経粘膜投与用組成物は、速やかな吸収と適切な薬効持続時間が得られ、消化管や肝臓による初回通過効果を受けずにバイオアベイラビリティーも高い。勃起不全に用いる場合、消化器系の副作用や持続勃起の副作用の懸念がなく、海綿体注射に比べ自己投与が可能で患者および医師の負担が小さく、陰茎の挫傷や繊維増多の副作用の懸念もない。また、舌下投与剤、口腔内崩壊剤等は水なしであるいは少量の水で服用可能で簡便であり、摂水制限のある患者にも適し

ている。また、口腔内において溶出性、吸収性がよく速効性が期待される。
また、嚥下能力の低い患者が容易に服用できる。

尿道内投与の場合、尿道坐剤、尿道用クリーム剤、尿道用軟膏剤、尿道用ペースト剤、尿道用ゲル剤、尿道用懸濁液、尿道用分散液、尿道用ペレット剤等の形態で投与することができる。本発明の尿道投与用組成物は、本発明の式（I）で表される化合物の少なくとも一つ以上を含んでいればよく、医薬上許容される添加剤と組み合わせてつくられる。より詳細には、基剤として油脂類（ハードファット、マクロゴール（ポリエチレングリコール））、乳化剤、増粘剤、粘着剤、分散剤、可溶化剤、安定剤（例；糖、糖アルコール、キサンタンガム）、吸収促進剤（例；グリコール酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、アシルカルニチン類、リモネン）、溶解補助剤（例；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、リン脂質コレステロール、トリエタノールアミン）、または懸濁化剤等一般的に用いられる適当な添加剤または溶媒の類を、本発明の化合物と適宜組み合わせて種々の尿道内投与に適した剤形とすることができる。

尿道坐剤の場合、通常、細長い鉛筆状で、一端がやや細く尿道挿入に適するような形状を有し、男性用は7～14cm、女性用5～7cmの長さで使用する。また、固形または半固形状の医薬組成物は、尿道内に投与する適当な大きさにするが、適宜調節でき、長さ1cm以下の医薬組成物としても良い。

本発明の尿道投与用医薬組成物は、必要時に直接あるいはフレキシブルチューブ、押し出し瓶（squeeze bottle）もしくは尿道内に挿入可能な器具によって尿道内に一定量投与される。

本発明の尿道投与用医薬組成物の投与量は、1投与単位あたり1mg－1000mg、好ましくは5mg－500mg、さらに好ましくは10mg－300mgであるが、患者に応じて適宜増減できる。全量を1回あるいは2－6回に分割して投与することも可能である。

本発明の尿道投与用医薬組成物の1投与単位あたりの容量は、6ml以下、好ましくは1～3mlであり、患者個人の尿道の許容量に応じて適切な容量を選択する。

本発明の尿道用医薬組成物は、勃起不全に用いる場合には、速やかでかつ緩徐で持続的な吸収と適切な薬効持続時間が得られ、性的刺激により自然な勃起が可能な勃起準備状態を持続することができ、持続勃起症を引き起こさない。また、海綿体注射や従来の尿道内投与製剤に比べ、陰茎の痛みまたは繊維化等の副作用の懸念もなく、自己投与が可能で患者および医師の負担が小さい。また、消化管や肝臓による初回通過効果を受けず、消化器系の副作用の懸念がない。経口投与に比べ、シルデナフィルで知られている様な食餌による薬物吸収の影響を受けることがない。また、低血圧などの全身性の作用もなく、他の投与経路に比べ簡便である。

また、本発明の尿道投与用医薬組成物を、上記に記載の体温で溶解する適当な固体（基剤）もしくは適当な挿入子に均一にコーティングした剤形としても良い。挿入子とは、薬学的に許容できるいかなる材料でも良く、また硬いものであってもよいが、快適さを考えれば、挿入を容易にするのに十分な硬さをもっただけの柔らかく、柔軟性のあるデバイスであることが望ましい。より詳細には、例えば、天然ゴム、シリコンゴム、エチレンビニルアセテート（EVA）コポ

リマー、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリエステル、ポリウレタン、ポリイソブチレンポリマー、Du Pontにより製造される DelrinTMのようなポリオキシエチレンポリマーなどのような薬剤として許容できるさまざまな天然ゴムまたは合成ゴム、あるいはポリマー物質などが適当である。

つぎに、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

NMRはジェオルJNM-EX270 (JEOL JNM-EX270) FT-NMR (日本電子(株)製)、ジェオルJNM-LA300 (JEOL JNM-LA300) FT-NMR (データに*を表示、日本電子(株)製)、または、ジェオルFX90A (JEOLFX90A) FT-NMR (データに#を表示、日本電子(株)製)を、IRはホリバ(HORIBA) FT-200 ((株)堀場製作所製)を、融点はメトラー(Mettler) FP-80、FP-82、FP-81HTまたはFP-90 (いずれもメトラー(株))を、それぞれ用いて測定した。実施例中、「表題化合物」の後の()内に、収量と収率を示した。

実施例1 5, 9-ジクロロ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド

[3, 2, 1-k1] フェノキサジン-3-オンの合成

<工程1> 4-クロロ-2-(2, 5-ジクロロフェノキシ)アニリン-N-

β -プロピオン酸の合成

文献(1 J. Heterocycl. Chem. 0, 16, 1121 (1979))記載の方法により用意された4-クロロ-2-(2, 5-ジクロロフェノキシ)アニリン(33.9

g)、アクリル酸(8.3 ml)を水(30.2 ml)に懸濁させ、アルゴン雰囲気下11時間加熱還流した。放冷後、1規定水酸化ナトリウム水溶液をpH12となるまで加え、エーテル(30 ml)で洗浄し、水層に6規定塩酸をpH3となるまで加え、酢酸エチルにて抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物(39.3 g; 91%)を得た。

IRスペクトル(KBr錠剤) ν cm^{-1} : 2953, 1711, 1512, 1471, 1396, 1232

NMRスペクトル(^1H NMR, CDCl_3) δ ppm: 7.35 (1H, d), 7.25~6.86 (3H, m), 6.75~6.63 (2H, m), 3.80~3.17 (2H, m), 3.49 (2H, t)

<工程2> 6-クロロ-8-(2,5-ジクロロフェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-オンの合成

工程1で得られた化合物(1 g)にポリリン酸(9.6 g)を加えアルゴン雰囲気下、120℃で1.5時間加熱した。放冷後、水(30 ml)を加え、エーテルにて抽出した。エーテル層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=7:1)で精製し、表題化合物(0.25 g; 26%)を得た。

融点: 169.5~171.3℃

IRスペクトル(KBr錠剤) ν cm^{-1} : 3389, 1660, 1521, 1233

NMRスペクトル(^1H NMR, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.66 (1H, d),

7.41~7.10 (3H, m), 6.90~6.80 (2H, m), 3.51 (2H, t), 2.61 (2H, t)

<工程3> 5,9-ジクロロ-1,2-ジヒドロ-3H-ピリド [3,2,1-k1] フェノキサジン-3-オンの合成

工程2で得られた化合物 (500mg)、酸化銅 (II) (32mg)、炭酸カリウム (200mg) をアルゴン雰囲気下、170℃で3.5時間加熱した。放冷後、酢酸エチル (100ml) を加え、不溶物を濾別し、減圧下濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 7:1) で精製し、表題化合物 (90mg; 20%) を得た。

融点: 201.8~204.8℃

IRスペクトル (KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1670, 1479, 1275, 1260

NMRスペクトル (#DMSO- d_6) δ ppm: 7.20~6.90 (3H, m), 6.83~6.68 (2H, m), 3.83 (2H, t), 2.77 (2H, t)

<工程4> 5,9-ジクロロ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド [3,2,1-k1] フェノキサジン-3-オンの合成

工程3で得られた化合物 (100mg) をエタノール (5ml) に懸濁させ、室温下、ピリジン-3-アルデヒド (49 μ l)、水 (0.5ml) に溶解させた水酸化ナトリウム (100mg) を加え、アルゴン雰囲気下15分加熱還流した。放冷後、析出結晶を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた粗結晶を加熱下クロロホルムに溶解し、ヘキサンにて再沈殿させることにより表題化合物

(102 mg ; 79 %) を得た。

実施例2 5, 9-ジクロロ-2-ベンジル-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノキサジン-3-オンの合成

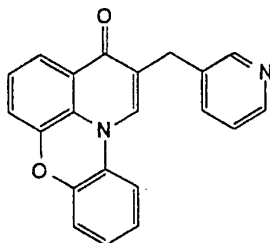
実施例1<工程4>に準じ、実施例1<工程3>で得られた化合物 (500 mg) とベンズアルデヒド (260 μ l) から表題化合物 (508 mg ; 81 %) を得た。

実施例3 5, 9-ジクロロ-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノキサジン-3-オンの合成

実施例1<工程3>で得られた化合物 (100 mg) を無水ジオキサン (6 ml) に懸濁し、DDQ (89 mg) を加え、アルゴン雰囲気下3時間加熱還流した。途中、DDQ (15 mg) を追加した。放冷後、反応液を1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) に加え、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶を酢酸エチルにて再結晶させることにより表題化合物 (60 mg ; 62 %) を得た。

実施例4 2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノキサジン-3-オンの合成

実施例1<工程4>に準じ、文献 (1 J. Org. Chem. 0, 24, 1699 (1959)) 記載の方法により用意された1, 2-ジヒドロ-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノキサジン-3-オン (1 g) とピリジン-3-アルデヒド (0.7 g) から表題化合物 (1.2 g ; 88 %) を得た。



実施例 5 5, 9-ジクロロ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド

[3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

<工程1> 3, 7-ジクロロフェノチアジン-N-β-プロピオニトリルの合成

文献 (1 J. Pract. Chem. 0,353, (1976)) 記載の方法により用意された 3, 7-ジクロロフェノチアジン (200 mg) をアクリロニトリル (20 ml) に加え、氷浴にて 0℃ とした後、トリトン B™ (1 ml) を加え、5 分間攪拌後、減圧下アクリロニトリルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、表題化合物 (180 mg; 75%) を得た。

IR スペクトル (KBr 錠剤) ν cm^{-1} : 2251, 1459, 1253, 1119, 814

NMR スペクトル (DMSO- d_6) δ ppm: 7.32~7.18 (4H, m), 7.09 (2H, d), 4.19 (2H, t), 2.90 (2H, t)

<工程2> 3, 7-ジクロロフェノチアジン-N-β-プロピオン酸の合成

工程1で得られた化合物 (3.5 g) をメタノール (116 ml) に懸濁させ、室温下、水 (12 ml) に溶解させた水酸化ナトリウム (2.8 g) を滴

下し、7時間加熱還流した。放冷後、水、エーテルを加え、分液した。水層に4規定塩酸をpH2となるまで加え、酢酸エチルにて抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル）で精製し、表題化合物（276mg；7%）を得た。

融点：145.5～153.1℃

IRスペクトル（KBr錠剤） ν cm^{-1} ：3051, 1707, 1460, 810

NMRスペクトル（DMSO- d_6 ） δ ppm：7.31～7.22（4H, m）, 7.05（2H, d）, 4.09（2H, t）, 2.63（2H, t）

<工程3>5, 9-ジクロロ-1, 2-ジヒドロ-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オンの合成

工程2で得られた化合物（272mg）をベンゼン（9ml）に懸濁させ、無水トリフルオロ酢酸（0.34ml）を滴下し、2時間加熱還流した。放冷後、飽和炭酸ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製後、粗精製物をメタノール、エーテルで順次洗浄、濾取することにより表題化合物（112mg；35%）を得た。

融点：183.9～184.7℃

IRスペクトル（KBr錠剤） ν cm^{-1} ：1680, 1446, 1225, 866

NMRスペクトル (DMSO- d_6) δ ppm: 7.49~7.47 (2H, m), 7.32~7.28 (2H, m), 7.18 (1H, d), 4.10 (2H, t), 2.84 (2H, t)

<工程4> 5, 9-ジクロロ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド

[3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例1 <工程4>に準じ、工程3で得られた化合物 (30 mg) とピリジン-3-アルデヒド (14 μ l) から表題化合物 (29 mg; 76%) を得た。

実施例6 2-ベンジル-5, 9-ジクロロ-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

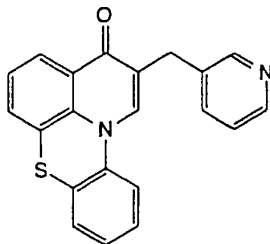
実施例1 <工程4>に準じ、実施例5 <工程3>で得られた化合物 (30 mg) とベンズアルデヒド (15 μ l) から表題化合物 (23 mg; 60%) を得た。

実施例7 5, 9-ジクロロ-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例3に準じ、実施例5 <工程3>で得られた化合物 (85 mg) から表題化合物 (44 mg; 52%) を得た。

実施例8 2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例1 <工程4>に準じ、文献 (1 J. Heterocycl. Chem. 0., 29, 675 (1992)) 記載の方法により用意された1, 2-ジヒドロ-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン (20 mg) とピリジン-3-アルデヒド (12 μ l) から表題化合物 (17 mg; 63%) を得た。



実施例 9 7-アセチル-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド

[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オンの合成

<工程1> 10-アセチル-5, 10-ジヒドロフェナジン-5-β-プロピ
オン酸メチルエステルの合成

実施例 5 <工程1>に準じ、文献(特許公告昭42-16629)記載の方法
により用意された5-アセチル-5, 10-ジヒドロフェナジン(157g)と
アクリル酸メチル(500ml)から表題化合物(43g; 20%)を得た。

融点: 143.1~144.3℃

IRスペクトル(KBr錠剤) ν cm^{-1} : 2952, 1736, 1672,
1479, 1329, 1265, 770

NMRスペクトル(CDCl_3) δ ppm: 7.36 (2H, d), 7.25
~7.15 (2H, m), 7.05~6.90 (4H, m), 4.19 (2H,
t), 3.72 (3H, s), 2.83 (2H, t), 2.19 (3H, s)

<工程2> 10-アセチル-5, 10-ジヒドロフェナジン-5-β-プロピ
オン酸の合成

工程1で得られた化合物(43.3g)をメタノール(350ml)に溶解さ
せ、室温下、0.2規定水酸化リチウム水溶液(100ml)を滴下した。室温

下、終夜攪拌後、水（500 ml）を加え、エーテルで洗浄し、水層に1規定塩酸をpH3となるまで加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物（36.8 g；89%）を得た。

融点：197.5～201.7℃

IRスペクトル（KBr錠剤） ν cm^{-1} ：2881, 1736, 1633, 1479, 1348, 1269, 1038, 760

NMRスペクトル（ CDCl_3 ） δ ppm：7.38～6.94（8H, m）, 4.21（2H, t）, 2.87（2H, t）, 2.18（3H, s）

<工程3> 7-アセチル-1, 2-ジヒドロ-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オンの合成

実施例5 <工程3>に準じ、工程2で得られた化合物（36.8 g）から表題化合物（27.2 g；79%）を得た。

融点：188.6～191.1℃

IRスペクトル（KBr錠剤） ν cm^{-1} ：1668, 1610, 1475, 1273, 1108, 756

NMRスペクトル（ CDCl_3 ） δ ppm：7.78（1H, dd）, 7.56（1H, dd）, 7.40（1H, dd）, 7.27（1H, ddd）, 7.14（1H, ddd）, 7.05（1H, dd）, 7.02（1H, dd）, 4.00～3.80（2H, m）, 2.97（2H, t）, 2.25（3H, s）

<工程4> 7-アセチル-2-（3-ピリジルメチル）-3H, 7H-ピリド

[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オンの合成

工程3で得られた化合物(6 g)をエタノール(240 ml)に懸濁させ、ピペリジン(1.8 ml)、ピリジン-3-アルデヒド(3.7 g)を加え、アルゴン雰囲気下16時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、表題化合物(1.3 g;17%)を得た。

実施例10 7-アセチル-2-ベンジル-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オンの合成

実施例9<工程4>に準じ、実施例9<工程3>で得られた化合物(5 g)とベンズアルデヒド(3 ml)から表題化合物(2.4 g;36%)を得た。

実施例11 7-アセチル-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オンの合成

実施例3に準じ、実施例9<工程3>で得られた化合物(5 g)から表題化合物(1.0 g;24%)を得た。

実施例12 2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オンの合成

実施例9で得られた化合物(500 mg)をエタノール(20 ml)に懸濁させ、ピペリジン(2 ml)を加え、アルゴン雰囲気下30時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、表題化合物(115 mg;26%)を得た。

実施例13 2-ベンジル-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de] フェ

ナジン-3-オンの合成

実施例12に準じ、実施例10で得られた化合物(2.4g)から表題化合物(0.2g; 10%)を得た。

実施例14 3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オンの合成

実施例12に準じ、実施例11で得られた化合物(400mg)から表題化合物(85mg; 25%)を得た。

実施例15 7-メチル-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オンの合成

<工程1> 10-メチル-5, 10-ジヒドロフェナジン-5-β-プロピオン酸メチルエステルの合成

文献(1 J. Heterocycl. Chem 0., 26, 435 (1989))記載の方法により用意された5-メチル-5, 10-ジヒドロフェナジン(100mg)をアセトン(1ml)に溶解させ、アクリル酸メチル(0.5ml)を加え、氷浴にて0℃とした後、トリトンB™(10μl)を加え、室温下終夜攪拌した。減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=10:1)で精製し、表題化合物(37mg; 60%)を得た。

融点: 96.8~97.6℃

IRスペクトル(KBr錠剤) ν cm^{-1} : 2949, 1720, 1483, 1271, 1180, 1149, 1047, 750

NMRスペクトル(CDC1₃) δ ppm: 6.74~6.67(4H,

m), 6.46~6.34 (4H, m), 3.90 (3H, t), 3.74 (3H, s), 2.99 (3H, s), 2.74 (2H, t)

<工程2> 10-メチル-5, 10-ジヒドロフェナジン-5-β-プロピオン酸の合成

実施例5 <工程2>に準じ、工程1で得られた化合物(25mg)から表題化合物(23mg; 93%)を得た。

融点: 141.2~143.7°C

IRスペクトル(KBr錠剤) ν cm^{-1} : 3053, 1697, 1485, 1383, 1215, 1045, 735

NMRスペクトル(CDC1₃) δ ppm: 7.40~5.70 (8H, m), 3.20~2.50 (4H, m), 2.05 (3H, s)

<工程3> 7-メチル-1, 2-ジヒドロ-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]フェナジン-3-オンの合成

実施例5 <工程3>に準じ、工程2で得られた化合物(200mg)から表題化合物(48mg; 23%)を得た。

融点: 136.1~141.2°C

IRスペクトル(KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1684, 1479, 1354, 1273, 1101, 785, 739

NMRスペクトル(DMSO-d₆) δ ppm: 7.20~6.30 (7H, m), 3.80~3.50 (2H, m), 3.30~2.80 (2H, m), 2.18 (3H, s)

<工程4> 7-メチル-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド

[3, 2, 1-de] フェナジン-3-オンの合成

実施例 1 <工程 4>に準じ、工程 3 で得られた化合物 (100 mg) とピリジン-3-アルデヒド (60 μ l) から表題化合物 (73 mg ; 54%) を得た。

実施例 16 2-ベンジル-7-メチル-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン-3-オンの合成

実施例 1 <工程 4>に準じ、実施例 15 <工程 3>で得られた化合物 (200 mg) とベンズアルデヒド (0.13 ml) から表題化合物 (102 mg ; 30%) を得た。

実施例 17 7-メチル-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] フェナジン-3-オンの合成

実施例 3 に準じ、実施例 15 <工程 3>で得られた化合物 (40 mg) から表題化合物 (25 mg ; 63%) を得た。

実施例 18 2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アクリジン-3, 7-ジオンの合成

<工程 1> 9(10H)-アクリドン-N- β -プロピオン酸の合成

実施例 5 <工程 1>、実施例 5 <工程 2>に準じ、9(10H)-アクリドン (10 g) とアクリル酸メチル (11.5 ml) から表題化合物 (1.8 g ; 13%) を得た。

融点: 265.5 ~ 268.0 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤) ν cm^{-1} : 3020, 1724, 1591, 1562, 1174

NMRスペクトル (DMSO- d_6) δ ppm: 12.62 (1H, s),
8.36 (2H, d), 7.92~7.87 (4H, m), 7.43~7.30
(2H, m), 4.73 (2H, m), 2.90~2.78 (2H, m)

<工程2> 1, 2-ジヒドロ-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アク
リジン-3, 7-ジオンの合成

実施例1 <工程2>に準じ、工程1で得られた化合物 (1.5 g) から表題化合
物 (0.6 g; 43%) を得た。

融点: 252.8~245.3°C

IRスペクトル (KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1691, 1632, 1608,
1495, 1292, 752

NMRスペクトル (DMSO- d_6) δ ppm: 8.58 (1H, dd),
8.38 (1H, dd), 8.30 (1H, dd), 8.07~7.85
(2H, m), 7.48~7.38 (2H, m), 4.72 (2H, t),
3.10 (2H, t)

<工程3> 2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-
de] アクリジン-3, 7-ジオンの合成

実施例1 <工程4>に準じ、工程2で得られた化合物 (200 mg) とピリジ
ン-3-アルデヒド (0.12 ml) から表題化合物 (25 mg; 9.2%) を
得た。

実施例19 2-ベンジル-3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アク
リジン-3, 7-ジオンの合成

実施例1 <工程4>に準じ、実施例18 <工程2>で得られた化合物 (200

mg) とベンズアルデヒド (0.13 ml) から表題化合物 (194 mg; 72%) を得た。

実施例 20 3H, 7H-ピリド [3, 2, 1-de] アクリジン-3, 7-ジオンの合成

実施例 3 に準じ、実施例 18 <工程 2> で得られた化合物 (100 mg) から表題化合物 (74 mg; 75%) を得た。

実施例 21 10-クロロ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-インドロ [3, 2, 1-ij] [1, 6] ナフチリジン-4-オンの合成

<工程 1> 8-クロロ-4-シアノ-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-5-β-プロピオン酸エチルエステルの合成

実施例 5 <工程 1> に準じ、5-クロロ-2-シアノメチルインドールを出発原料として、文献 (1 Synthesis, 0 743 (1992)) (1 Chem. Pharm. Bull. 0, 29, 1280 (1981)) 記載の方法により用意された、8-クロロ-4-シアノ-5H-ピリド [4, 3-b] インドール (1.26 g) とアクリル酸エチル (1.8 ml) から表題化合物 (850 mg; 47%) を得た。

融点: 196.4°C (分解)

IR スペクトル (KBr 錠剤) ν cm^{-1} : 1716, 1581, 1323, 1203

NMR スペクトル (#DMSO- d_6) δ ppm: 9.65 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.53 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.67 (1H, dd), 4.95 (2H, t), 3.99 (2H, q), 2.99 (2H, t), 1.06 (3H, t)

<工程 2> 4-カルバモイル-8-クロロ-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-5-β-プロピオン酸の合成

工程 1 で得られた化合物 (5.9 g) をエチルセルソルブ (180 ml) に懸濁させ、1 規定水酸化カリウム水溶液 (51.3 ml) を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、残渣にエタノールを加え、析出結晶を濾取し、エーテルで洗浄した。得られた結晶を水 (20 ml) に溶解させ、1 規定塩酸を pH 7 となるまで加え、不溶物を濾取、エタノール、エーテルで順次洗浄することにより表題化合物 (5.2 g; 90%) を得た。

融点: 297.7 (分解) °C

IR スペクトル (KBr 錠剤) ν cm^{-1} : 3390, 1662, 1616, 1473

NMR スペクトル (#DMSO- d_6) δ ppm: 9.47 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.08~7.57 (2H, m), 7.57 (1H, dd), 4.72 (2H, t), 2.72 (2H, t)

<工程 3> 4-カルボキシ-8-クロロ-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-5-β-プロピオン酸の合成

工程 2 で得られた化合物 (5 g) を濃硝酸 (200 ml) に溶解させ、氷浴下、亜硝酸ナトリウム (21.7 g) を加え、室温下 1 時間攪拌した。水 (800 ml) に注ぎ、析出結晶を濾取することにより表題化合物 (5.9 g; 100%) を得た。

融点: 265.3 (分解) °C

IRスペクトル (KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1711, 1464, 1398,
1354

NMRスペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.86 (1H, s),
9.11 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.07 (1H, d),
7.81 (1H, dd), 5.27~4.71 (2H, m), 3.11~
2.57 (2H, m)

<工程4> 10-クロロ-5,6-ジヒドロ-4H-インドロ[3,2,1-
ij] [1,6] ナフチリジン-4-オンの合成

工程3で得られた化合物 (500mg) を水 (30ml) に懸濁させ、室温下、炭酸水素ナトリウム (290mg) を加え、減圧下溶媒を留去した。ここに無水酢酸 (20ml)、酢酸ナトリウム (257mg) を加え、80℃で3時間加熱した。放冷後、水、酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3:2) で精製し、表題化合物 (60mg; 15%) を得た。

融点: 259.6℃ (分解)

IRスペクトル (KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1684, 1466, 1273,
1221

NMRスペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.49 (1H, s),
8.76 (1H, s), 8.45 (1H, d), 7.79 (1H, d),
7.63 (1H, dd), 4.65 (2H, t), 3.29~3.06 (2H,
m)

<工程5> 10-クロロ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-インドロ

[3, 2, 1-ij] [1, 6] ナフチリジン-4-オンの合成

実施例1<工程4>に準じ、工程4で得られた化合物(120mg)とピ
リジン-3-アルデヒド(70 μ l)から表題化合物(27mg; 17%)を得
た。

実施例22 10-クロロ-4H-インドロ [3, 2, 1-ij] [1, 6] ナ

フチリジン-4-オンの合成

<工程1> 4-アセトキシ-10-クロロ-6H-インドロ [3, 2, 1-i

j] [1, 6] ナフチリジンの合成

実施例21<工程4>の操作の際、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
(溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=2:3)で得られる副生成物として得た。
(2.0mg; 7%)

融点: 203.2 $^{\circ}$ C (分解)

IRスペクトル (KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1763, 1211, 1174,
1070

NMRスペクトル (#DMSO- d_6) δ ppm: 9.14 (1H, s),
8.57~8.14 (1H, m), 8.09 (1H, s), 7.78~7.36
(2H, m), 5.70~5.66 (1H, m), 5.34 (2H, d),
2.37 (3H, s)

<工程2> 10-クロロ-4H-インドロ [3, 2, 1-ij] [1, 6] ナ

フチリジン-4-オンの合成

実施例3に準じ、工程1で得られた化合物(150mg)から表題化合物

(50 mg ; 39 %)を得た。

実施例 23 10-クロロ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-インドロ

[3, 2, 1-de] [1, 5] ナフチリジン-4-オンの合成

<工程1> 6-クロロ-1-シアノ-9H-ピリド [3, 4-b] インドール
の合成

文献 (1 J. Am. Chem. Soc. 0, 109, 3378 (1987)) 記載の方法により用意された1-シアノ-9H-ピリド [3, 4-b] インドール (1 g) を塩化メチレン (40 ml) に懸濁させ、室温下、1-クロロベンゾトリアゾール (1 J. Chem. Soc. (C) 0, 1474 (1969))

(800 mg) を加え、終夜攪拌した。酢酸エチルを加え、3%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル、エーテルで順次洗浄し、表題化合物 (1 g ; 85 %) を得た。

融点 : 313.3°C (分解)

IR スペクトル (KBr 錠剤) ν cm^{-1} : 2227, 1493, 1456, 1234, 834

NMR スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 12.67 (1H, s), 8.57~8.47 (3H, m), 7.78~7.61 (2H, m)

<工程2> 6-クロロ-1-シアノ-9H-ピリド [3, 4-b] インドール
-9- β -プロピオン酸エチルエステルの合成の合成

実施例 5 <工程1> に準じ、工程1で得られた化合物 (500 mg) とアクリル酸エチル (0.48 ml) から表題化合物 (480 mg ; 67 %) を得た。

融点 : 232.9°C (分解)

IRスペクトル (KBr錠剤) ν cm^{-1} : 2220, 1736, 1473,
1203, 1186

NMRスペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.75~8.30
(3H, m), 8.16~7.46 (2H, m), 4.97 (2H, t),
3.96 (2H, q), 2.97 (2H, t), 1.04 (3H, t)

<工程3> 4-アミノ-10-クロロ-6H-インドロ [3, 2, 1-de]

[1, 5] ナフチリジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成

工程2で得られた化合物 (400mg) をトルエン (120ml) に溶解し、
室温下、水素化ナトリウム (312mg) を加え、14時間加熱還流した。放冷
後、水、酢酸エチルを加え、抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒
を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキ
サン: 酢酸エチル = 20:1) で精製し、表題化合物 (200mg; 50%) を
得た。

融点: 170.4°C (分解)

IRスペクトル (KBr錠剤) ν cm^{-1} : 3423, 3311, 1682,
1612, 1259

NMRスペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.61~8.26
(2H, m), 8.08 (1H, d), 7.86~7.44 (2H, m),
5.15 (2H, s), 4.23 (2H, q), 1.32 (3H, t)

<工程4> 10-クロロ-5, 6-ジヒドロ-4H-インドロ [3, 2, 1-
de] [1, 5] ナフチリジン-4-オンの合成

工程3で得られた化合物 (1.48g) を48%臭化水素酸水 (75ml) に

懸濁させ、80℃で4時間加熱した。放冷後、水(100ml)を加え、3規定水酸化ナトリウム水溶液をPH9となるまで加え、析出結晶を濾取することにより表題化合物(900mg; 78%)を得た。

融点: 168.6~176.7℃

IRスペクトル(KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1684, 1504, 1464, 1271, 1209

NMRスペクトル($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.80~8.11 (4H, m), 7.98~7.53 (1H, m), 4.66 (2H, t), 3.33~2.98 (2H, m)

<工程5> 10-クロロ-5-(3-ピリジルメチル)-4H-インドロ

[3, 2, 1-de] [1, 5] ナフチリジン-4-オンの合成

実施例1<工程4>に準じ、工程4で得られた化合物(138mg)とピリジン-3-アルデヒド(80 μ l)から表題化合物(18mg; 10%)を得た。

実施例2 4-5-ベンジル-10-クロロ-4H-インドロ [3, 2, 1-de] [1, 5] ナフチリジン-4-オンの合成

実施例1<工程4>に準じ、実施例23<工程4>で得られた化合物(200mg)とベンズアルデヒド(132mg)から表題化合物(43mg; 16%)を得た。

実施例2 5-10-クロロ-4H-インドロ [3, 2, 1-de] [1, 5] ナフチリジン-4-オンの合成

実施例3に準じ、実施例23<工程4>で得られた化合物(300mg)から

表題化合物 (111 mg ; 37%) を得た。

実施例 26 5-(3-ピリジルメチル)-4H-インドロ [3, 2, 1-de] [1, 5] ナフチリジン-4-オンの合成

<工程 1> 4-アミノ-6H-インドロ [3, 2, 1-de] [1, 5] ナフチリジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成

実施例 23 <工程 3> に準じ、文献 (1 J. Am. Chem. Soc. 0, 109, 3378 (1987)) 記載の方法により用意された 1-シアノ-9H-ピリド [3, 4-b] インドール-9- β -プロピオン酸エチルエステル (3.3 g) から表題化合物 (2.0 g ; 61%) を得た。

融点: 172.8°C (分解)

IR スペクトル (KBr 錠剤) ν cm^{-1} : 3427, 3315, 1682, 1612, 1263

NMR スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.54~8.21 (2H, m), 8.08 (1H, d), 7.99~7.14 (3H, m), 5.20 (2H, s), 4.25 (2H, q), 1.32 (3H, t)

<工程 2> 5,6-ジヒドロ-4H-インドロ [3, 2, 1-de] [1, 5] ナフチリジン-4-オンの合成

実施例 23 <工程 4> に準じ、工程 1 で得られた化合物 (1.2 g) から表題化合物 (0.8 g ; 86%) を得た。

融点: 190.1°C (分解)

IR スペクトル (KBr 錠剤) ν cm^{-1} : 1687, 1626, 1506, 1306

NMRスペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.55 (1H, d),
 8.42~8.08 (2H, m), 7.96~7.08 (3H, m), 4.65
 (2H, t), 3.26 (2H, t)

<工程3> 5-(3-ピリジルメチル)-4H-インドロ[3, 2, 1-de][1, 5]ナフチリジン-4-オンの合成

実施例1<工程4>に準じ、工程2で得られた化合物(200mg)とピリジン-3-アルデヒド(0.14ml)から表題化合物(30mg; 11%)を得た。

実施例27 5-ベンジル-4H-インドロ[3, 2, 1-de][1, 5]ナフチリジン-4-オンの合成

実施例1<工程4>に準じ、実施例26<工程2>で得られた化合物(200mg)とベンズアルデヒド(153mg)から表題化合物(116mg; 42%)を得た。

実施例28 5-(3-ピリジルメチル)-4H[6]-アザインドロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オンの合成

<工程1> 5, 6-ジヒドロ-4H[6]-アザインドロ[3, 2, 1-ij]キノリン-4-オンの合成

実施例1<工程2>に準じ、文献(US 285051)記載の方法により用意された9H-ピリド[3, 4-b]インドール-9- β -プロピオン酸(12.8g)から表題化合物(2.8g; 24%)を得た。

融点: 174.8~175.8°C

IRスペクトル (KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1676, 1450, 1441,

1 3 2 3

NMRスペクトル (DMSO-d₆) δ ppm: 9.12 (1H, s),
8.54 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.23 (1H, d),
7.93 (1H, d), 7.44~7.34 (1H, m); 4.72 (2H,
t), 3.18 (2H, t)

<工程2> 5-(3-ピリジルメチル)-4H-[6]-アザインドロ[3,
2,1-i j]キノリン-4-オンの合成

実施例1 <工程4>に準じ、工程1で得られた化合物(50mg)とピリジン-3-アルデヒド(50mg)から表題化合物(80mg; 100%)を得た。

実施例29 5-ベンジル-4H-[6]-アザインドロ[3, 2, 1-i j]キノリン-4-オンの合成

実施例1 <工程4>に準じ、実施例28 <工程1>で得られた化合物(2g)とベンズアルデヒド(2g)から表題化合物(2g; 71%)を得た。

実施例30 4H-[6]-アザインドロ[3, 2, 1-i j]キノリン-4-オンの合成

実施例3に準じ、実施例28 <工程1>で得られた化合物(180mg)から表題化合物(12mg; 7%)を得た。

実施例31 10-ブロモ-5-メトキシ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k l]フェノキサジン-3-オンの合成

<工程1> 3-(2,4-ジブロモフェノキシ)-4-ニトロアニソールの合成

文献 (1 J. Org. Chem. 0, 17, 1475 (1952)) 記載の方法により用意された 3-クロロ-4-ニトロアニソール (7.0 g) と 2,4-ジブロモフェノール (9.4 g) をアルゴン雰囲気下、120~125℃で融解させ、10規定水酸化カリウム水溶液 (3.5 ml) を2時間かけて滴下した。次いで、140~145℃にて3時間攪拌した。100℃にまで温度を下げた後、30%水酸化ナトリウム水溶液 (14 ml)、水 (140 ml) を順次加え、放冷後、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶をヘキサンで洗浄することにより表題化合物 (12.7 g; 84%) を得た。

融点: 49.7~50.9℃

IRスペクトル (KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1589, 1514, 1338, 1288, 1043

NMRスペクトル (DMSO- d_6) δ ppm: 8.19 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.07~6.96 (2H, m), 6.64 (1H, d), 3.84 (3H, s)

<工程2> 2-(2,4-ジブロモフェノキシ)-4-メトキシアニリンの合成

塩化すず (II) 二水和物 (16.8 g) を濃塩酸 (33 ml) に溶解させ、工程1で得られた化合物 (6.0 g)、エタノール (48 ml) を順次加えた後、80℃で1時間加熱した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、20%水酸化ナトリウムを加え、エーテルにて抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (4.6 g; 84%) を

得た。

IRスペクトル (neat) ν cm^{-1} : 1512, 1466, 1232, 1134, 1041

NMRスペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.91 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 6.70~6.59 (2H, m), 6.43 (1H, d), 3.62 (3H, s)

<工程3> 2-(2,4-ジブロモフェノキシ)-4-メトキシアニリン-N- β -プロピオン酸の合成

実施例1<工程1>に準じ、工程2で得られた化合物(4.4g)とアクリル酸(0.81ml)から表題化合物(3.9g; 75%)を得た。

IRスペクトル (neat) ν cm^{-1} : 1734, 1711, 1520, 1468, 1443, 1423, 1078

NMRスペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 12.48~11.80 (1H, m), 7.93 (1H, d), 7.50 (1H, dd), 6.83~6.67 (3H, m), 6.39 (1H, d), 4.97~4.48 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.28 (2H, t), 2.48 (2H, t)

<工程4> 8-(2,4-ジブロモフェノキシ)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-オンの合成

実施例1<工程2>に準じ、工程3で得られた化合物(6.3g)から粗精製物として表題化合物(0.21g)を得た。

NMRスペクトル (* $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.80 (1H, d), 7.44~7.38 (1H, m), 7.14 (1H, d), 6.89 (1H,

d), 6.48 (1H, d), 3.75 (3H, s), 3.61 (2H, t),
2.75 (2H, t)

<工程5> 10-ブロモ-1, 2-ジヒドロ-5-メトキシ-3H-ピリド

[3, 2, 1-k1] フェノキサジン-3-オンの合成

実施例1<工程3>に準じ、工程4で得られた粗精製化合物(210mg)から表題化合物(4.5mg)を得た。

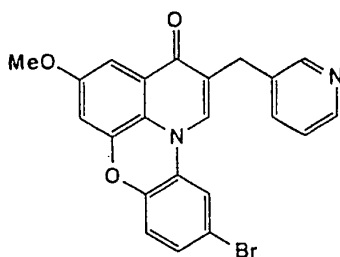
融点: 187.8~194.9℃

IRスペクトル(KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1660, 1633, 1489,
1325, 1288

NMRスペクトル(CDCl_3) δ ppm: 6.93~6.82 (2H, m), 6.76 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.53 (1H, d),
3.76 (3H, s), 3.68 (2H, t), 2.83 (2H, t)

<工程6> 10-ブロモ-5-メトキシ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-
-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノキサジン-3-オンの合成

実施例1<工程4>に準じ、工程5で得られた化合物(4.0mg)とピリジン-3-アルデヒド(1.7 μ l)から表題化合物(3.4mg; 68%)を得た。化学構造式を以下に示す。



実施例 3 2 10-ブロモ-5-メトキシ-2-(3-ピリジルメチル)-
3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオン
の合成

<工程 1> 6-ブロモ-2-メトキシ-10H-アクリジン-9-オン-N-
 β -プロピオン酸の合成

実施例 5 <工程 1>、実施例 5 <工程 2>に準じ、文献(D. R. P. 565411)記載の方法により用意された6-ブロモ-2-メトキシ-10H-アクリジン-9-オン(13.5 g)とアクリル酸メチル(200 ml)から表題化合物(145 mg; 1%)を得た。

融点: 247.3~248.7°C

IRスペクトル(KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1718, 1610, 1587,
1566, 1506, 1385

NMRスペクトル(*DMSO- d_6) δ ppm: 8.24 (1H, d),
8.13~8.07 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.74 (1H,
d), 7.51 (1H, dd), 7.46 (1H, dd), 4.70 (2H,
t), 3.88 (3H, s), 2.75 (2H, t)

<工程 2> 10-ブロモ-1, 2-ジヒドロ-5-メトキシ-3H, 7H-ピ
リド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオンの合成

工程 1 で得られた化合物(145 mg)を無水クロロホルム(10 ml)に懸濁させ、無水クロロホルム(10 ml)に溶解させたPPE(1 g)を加え、アルゴン雰囲気下15時間加熱還流した。放冷後、水(20 ml)を加え30分攪拌の後、不溶物を濾別し、塩化メチレンにて抽出をした。塩化メチレン層を飽和

食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、表題化合物（12 mg；9％）を得た。

融点：255.8～257.2℃

IRスペクトル（KBr錠剤） ν cm^{-1} ：1689, 1628, 1589, 1495, 1471

NMRスペクトル（*DMSO- d_6 ） δ ppm：8.44（1H, d）, 8.22（1H, d）, 8.02（1H, d）, 7.78（1H, d）, 7.47（1H, dd）, 4.56（2H, t）, 3.96（3H, s）, 3.13（2H, t）

<工程3> 10-ブロモ-5-メトキシ-2-（3-ピリジルメチル）-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオンの合成

実施例1<工程4>に準じ、工程2で得られた化合物（26 mg）とピリジン-3-アルデヒド（11 μ l）から表題化合物（3 mg；9％）を得た。

実施例33 10-ブロモ-5-ヒドロキシ-2-（3-ピリジルメチル）-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオンの合成

実施例32で得られた化合物（100 mg）を酢酸（3 ml）に懸濁し、47％臭化水素酸（3 ml）を加え20時間加熱還流した。放冷後、反応液を6規定水酸化ナトリウム（12 ml）次いで飽和炭酸水素ナトリウムにてアルカリ性とし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル）で精製し、表題化合物（69 mg；71%）を得た。

実施例 34 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオンの合成

実施例 33 で得られた化合物（47 mg）を DMF（2 ml）に懸濁し、3-ブロモプロパノール（11 μ l）、炭酸カリウム（19 mg）を加え室温にて終夜攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール=100：0～10：1）で精製し、表題化合物（27 mg；51%）を得た。

実施例 35 10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H, 7H-ピリド[3, 2, 1-de]アクリジン-3, 7-ジオンの合成

実施例 34 に準じ、実施例 33 で得られた化合物（10 mg）と 3-クロルメチルピリジン塩酸塩（6 mg）を用い表題化合物（12 mg；100%）を得た。

実施例 36 10-ブロモ-5-メトキシ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オンの合成

<工程 1> 2-ブロモ-7-メトキシフェノチアジン-N- β -プロピオン酸

文献 (1 Can. J. Chem. 0, 45, 761 (1967)) 記載の方法により用意された 2-ブロモ-7-メトキシフェノチアジン (30.8 g) をアセトン (1 l) に溶解し、氷冷下でアクリル酸メチル (30 ml) およびトリトン B™ (20 ml) を加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒留去後の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 0 : 1) で精製してメチルエステル体を得た。この結晶をメタノール/THF (1 : 1) (800 ml) に溶解し、水酸化ナトリウム (88 g) を水 (88 ml) に溶解した溶液を加え 2 時間攪拌した。溶媒留去後、反応液に水を加えエーテル洗浄し、水層を更にエーテル洗浄し、水層を 6 規定塩酸にて pH 1 とし酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し表題化合物 (36.8 g; 59%) を得た。

融点: 168.9 ~ 172.6 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤) ν cm^{-1} : 1707, 1493, 1460, 1286, 1221

NMR スペクトル (*CDCl₃) δ ppm: 7.08 ~ 6.97 (3H, m), 6.84 ~ 6.70 (3H, m) 4.14 (2H, t), 3.76 (3H, s), 2.87 (2H, t)

<工程 2> 10-ブロモ-5-メトキシ-1, 2-ジヒドロ-3H-ピリド

[3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

工程 1 で得られた化合物 (36.8 g) をクロロホルム (1 l) に懸濁し、P

PE (250 g) のクロロホルム (1 l) 溶液を室温にて加え、15 分間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加えクロロホルム層を分取し、水層を塩化メチレンにて抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 で洗浄し、表題化合物を得た。さらに濾液を濃縮し、エーテルで洗浄し表題化合物を得た。合計 22.5 g (64%) の表題化合物を得た。

融点：169.5 ~ 172.9 °C

IR スペクトル (KBr 錠剤) ν cm^{-1} : 1684, 1606, 1454, 1431, 1155

NMR スペクトル (*DMSO- d_6) δ ppm : 7.33 (1H, d)
7.19 ~ 7.15 (1H, m), 7.13 (1H, d), 7.09 ~ 7.05
(2H, m), 4.11 (2H, t), 3.74 (3H, s), 2.81
(2H, t)

<工程3> 10-ブロモ-5-メトキシ-2-(3-ピリジルメチル)-3H

-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例1 <工程4> に準じ、工程2 で得られた化合物 (12 g) とピリジン-3-アルデヒド (5 ml) から表題化合物 (10.3 g ; 69%) を得た。

実施例37 10-ブロモ-5-ヒドロキシ-2-(3-ピリジルメチル)-

3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例33 に準じ、実施例36 で得られた化合物 (10.3 g) から表題化合物 (10.5 g ; 100%) を得た。

実施例 38 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ、実施例 37 で得られた化合物 (300 mg) と 3-ブロモプロパノール (0.078 ml) を用い表題化合物 (210 mg; 73%) を得た。

実施例 39 10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ、実施例 37 で得られた化合物 (300 mg) と 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 (142 mg) を用い表題化合物 (140 mg; 46%) を得た。

実施例 40 10-ブロモ-5-(5-メチル-3-ピリジルメチルオキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ、実施例 37 で得られた化合物 (150 mg) と 3、5-ジメチルピリジン (500 mg) から調整した 3-クロロメチル-5-メチルピリジンを用い表題化合物 (180 mg; 10%) を得た。

実施例 41 5-(5-アセトキシメチル-3-ピリジルメチルオキシ)-10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ、実施例 37 で得られた化合物 (250 mg) と 3-クロロ

メチル-5-アセトキシメチルピリジン (175 mg) から表題化合物 (260 mg; 77%) を得た。

実施例 42 10-ブロモ-5-(5-ヒドロキシメチル-3-ピリジルメチル
オキシ)-2-(3-ピリジルメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 41 で得られた化合物 (220 mg) をメタノール (10 ml) に懸濁し、室温で水酸化ナトリウム (90 mg) を水 (1 ml) に溶解した溶液を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、メタノール、次いでエーテルで洗浄し表題化合物 (180 mg; 91%) を得た。

実施例 43 10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(4-ピリジル
メチルオキシ)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-
3-オンの合成

実施例 34 に準じ、実施例 37 で得られた化合物 (150 mg) と 4-クロロ
メチルピリジン塩酸塩 (84 mg) から表題化合物 (98 mg; 54%) を
得た。

実施例 44 10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(2-ピリジル
メチルオキシ)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-
3-オンの合成

実施例 34 に準じ、実施例 37 で得られた化合物 (150 mg) と 2-クロロ
メチルピリジン塩酸塩 (84 mg) から表題化合物 (120 mg; 67%) を得
た。

実施例 45 10-ブロモ-5-ベンジルオキシ-2-(3-ピリジルメチル)

－3H－ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン－3－オンの合成

実施例 34 に準じ、実施例 37 で得られた化合物 (100 mg) とベンジルクロライド (39 μ l) から表題化合物 (58 mg ; 48 %) を得た。

実施例 46 10－ブロモ－5－(3－ジメチルアミノプロピルオキシ)－2－(3－ピリジルメチル)－3H－ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン－3－オンの合成

実施例 34 に準じ、実施例 37 で得られた化合物 (100 mg) とジメチルアミノプロピルクロライド塩酸塩 (54 mg) から表題化合物 (105 mg ; 100 %) を得た。

実施例 47 5－(1－ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)－10－ブロモ－2－(3－ピリジルメチル)－3H－ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン－3－オンの合成

実施例 34 に準じ、実施例 37 で得られた化合物 (100 mg) と1－クロロメチルベンゾトリアゾール (38 mg) から表題化合物 (90 mg ; 84 %) を得た。

実施例 48 10－ブロモ－5－(1－メチル－ヘキサヒドロアゼピン－4－イルオキシ)－2－(3－ピリジルメチル)－3H－ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン－3－オンの合成

実施例 34 に準じ、実施例 37 で得られた化合物 (100 mg) と2－(2－クロロエチル)－1－メチルピロリジン塩酸塩 (54 mg) から環拡大した表題化合物 (46 mg ; 37 %) を得た。

実施例 49 10－ブロモ－5－(2－(4－モルホリニル)－エチルオキシ)

— 2 — (3-ピリジルメチル) — 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1]

フェノチアジン— 3 — オンの合成

実施例 3 4 に準じ実施例 3 7 で得られた化合物 (1 0 0 m g) と N-クロロエチルモルホリン (7 0 m g) から表題化合物 (6 0 m g ; 5 6 %) を得た。

実施例 5 0 1 0-ブロモ— 5 — (2- (1-ピペリジル) —エチルオキシ) —

2 — (3-ピリジルメチル) — 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェ

ノチアジン— 3 — オンの合成

実施例 3 4 に準じ実施例 3 7 で得られた化合物 (1 0 0 m g) と 1- (2-クロロエチル) ピペリジン (7 1 m g) から表題化合物 (4 8 m g ; 4 5 %) を得た。

実施例 5 1 1 0-ブロモ— 5 — (2-ジイソプロピルアミノエチルオキシ) —

2 — (3-ピリジルメチル) — 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェ

ノチアジン— 3 — オンの合成

実施例 3 4 に準じ実施例 3 7 で得られた化合物 (1 0 0 m g) とジイソプロピルクロロエチルアミン塩酸塩 (7 7 m g) から表題化合物 (4 5 m g ; 4 1 %) を得た。

実施例 5 2 5- (2-ベンゾイミダゾリルメチルオキシ) — 1 0-ブロモ— 2

— (3-ピリジルメチル) — 3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノ

チアジン— 3 — オンの合成

実施例 3 4 に準じ実施例 3 7 で得られた化合物 (5 0 0 m g) と 2-クロロメチルベンゾイミダゾール (2 4 3 m g) から表題化合物 (1 0 m g ; 0. 2 %) を得た。

実施例 53 9-ブロモ-5-メトキシ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-
ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オンの合成

<工程1> 3-ブロモ-7-メトキシフェノチアジン-N-β-プロピオン酸

実施例 36 <工程1>に準じ、文献(1 Can. J. Chem. 0, 45, 761 (1967))記載の方法により用意された3-ブロモ-7-メトキシフェノチアジン(2.4 g)から表題化合物(500 mg; 20%)を得た。

融点: 157.2~158.9°C

IRスペクトル(KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1711, 1493, 1460, 1292, 1261, 1219

NMRスペクトル(*DMSO- d_6) δ ppm: 7.38~7.32 (2H, m), 6.98 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.83~6.78 (2H, m), 4.05 (2H, t), 3.70 (3H, s), 2.62 (2H, t)

<工程2> 9-ブロモ-5-メトキシ-1,2-ジヒドロ-3H-ピリド
[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 36 <工程2>に準じ、工程1で得られた化合物(100 mg)から表題化合物(540 mg; 71%)を得た。

融点: 166.7~168.8°C

IRスペクトル(KBr錠剤) ν cm^{-1} : 1678, 1458, 1429, 1213, 1153

NMRスペクトル(*DMSO- d_6) δ ppm: 7.41~7.36 (2H, m), 7.10~7.04 (3H, m), 4.05 (2H, t),

3. 72 (3H, s), 2. 80 (2H, t)

<工程3> 9-ブロモ-5-メトキシ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-

ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オンの合成

実施例1<工程4>に準じ、工程2で得られた化合物(540mg)とピリジン-3-アルデヒド(0. 3ml)から表題化合物(650mg; 96%)を得た。

実施例54 9-ブロモ-5-ヒドロキシ-2-(3-ピリジルメチル)-3H-

-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3-オンの合成

実施例33に準じ、実施例53で得られた化合物(650mg)から表題化合物(460mg; 72%)を得た。

実施例55 9-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(3-

ピリジルメチル)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン

-3-オンの合成

実施例34に準じ実施例54で得られた化合物(120mg)と3-ブロモプロパノール(0. 04ml)から表題化合物(72mg; 53%)を得た。

実施例56 9-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメ

チルオキシ)-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]フェノチアジン-3

-オンの合成

実施例34に準じ実施例54で得られた化合物(120mg)と3-クロルメチルピリジン塩酸塩(68mg)から表題化合物(138mg; 95%)を得た。

実施例57 10-ブロモ-5-メトキシ-3H-ピリド[3, 2, 1-k1]

フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 36 <工程 2> で得られた化合物 (2 g) をジオキサン (110 ml) に懸濁し、DDQ (1.88 g) を加え 3 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、1 規定水酸化ナトリウム (20 ml)、酢酸エチル (50 ml) を加え析出した結晶を濾取し、水およびエタノールで洗浄し、表題化合物 (1.41 g; 71%) を得た。

実施例 58 10-ブロモ-5-ヒドロキシ-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 33 に準じ実施例 57 で得られた化合物 (1.4 g) から表題化合物 (1.08 g; 80%) を得た。

実施例 59 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ実施例 58 で得られた化合物 (145 mg) と 3-ブロモプロパノール (65 μ l) から表題化合物 (62 mg; 36%) を得た。

実施例 60 10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ実施例 58 で得られた化合物 (170 mg) と 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 (155 mg) から表題化合物 (155 mg; 72%) を得た。

実施例 61 5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-10-ブロモ-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ実施例 58 で得られた化合物 (120 mg) と 1-クロロメ

チルベンゾトリアゾール (87 mg) から表題化合物 (102 mg ; 62%) を得た。

実施例 62 10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)-エチルオキシ)-

3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ実施例 58 で得られた化合物 (170 mg) と 1-(2-クロロエチル) ピペリジン (169 mg) から表題化合物 (194 mg ; 86%) を得た。

実施例 63 10-ブロモ-5-メトキシ-2-メチル-3H-ピリド [3,

2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

水素化ナトリウム (840 mg) の DMSO (200 ml) 溶液を 60~70℃ にて攪拌する。30 分後、THF (60 ml) を加え氷冷下とし、実施例 36 <工程 2> で得られた化合物 (7 g) の DMSO 溶液を滴下し次いで沃化メチル (1.33 ml) を滴下し 1 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をジオキサン (5 ml) に懸濁し、DDQ (1.22 g) を加え 3 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、1 規定水酸化ナトリウム (20 ml)、酢酸エチル (50 ml) を加え析出した結晶を濾取し、水およびエタノールで洗浄した。得られた化合物 (1.1 g) をジオキサン (60 ml) に懸濁し、DDQ (1.2 g) を加え加熱還流 3 時間行った。反応液を室温に戻し、1 規定水酸化ナトリウム (20 ml)、酢酸エチル (50 ml) を加え析出した結晶を濾取し、水およびエタノールで洗浄し、表題化合物 (1.1 g ; 11%) を得た。

実施例 6 4 10-ブロモ-5-ヒドロキシ-2-メチル-3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 3 3 に準じ実施例 6 3 で得られた化合物 (1.1 g) から表題化合物 (717 mg; 67%) を得た。

実施例 6 5 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-メチル-3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 3 4 に準じ実施例 6 4 で得られた化合物 (230 mg) と 3-ブロモプロパノール (83 μ l) から表題化合物 (154 mg; 58%) を得た。

実施例 6 6 10-ブロモ-2-メチル-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 3 4 に準じ実施例 6 4 で得られた化合物 (130 mg) から表題化合物 (122 mg; 75%) を得た。

実施例 6 7 5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-10-ブロモ-2-メチル-3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 3 4 に準じ実施例 6 4 で得られた化合物 (100 mg) から表題化合物 (99 mg; 72%) を得た。

実施例 6 8 10-ブロモ-2-メチル-5-(2-(1-ピペリジル)-エチルオキシ)-3H-ピリド [3, 2, 1-k 1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 3 4 に準じ実施例 6 4 で得られた化合物 (120 mg) から表題化合物

(117 mg; 74%)を得た。

実施例69 2-ベンジル-10-ブロモ-5-メトキシ-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例1<工程4>に準じ実施例36<工程2>で得られた化合物(3g)とベンズアルデヒド(1.25ml)から表題化合物(1.73g; 46%)を得た。

実施例70 2-ベンジル-10-ブロモ-5-ヒドロキシ-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例33に準じ実施例69で得られた化合物(1.72g)から表題化合物(1.38g; 83%)を得た。

実施例71 2-ベンジル-10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例34に準じ実施例70で得られた化合物(147mg)と3-ブロモプロパノール(42 μ l)から表題化合物(57mg; 34%)を得た。

実施例72 2-ベンジル-10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例34に準じ実施例70で得られた化合物(200mg)と3-クロロメチルピリジン塩酸塩(145mg)から表題化合物(149mg; 62%)を得た。

実施例73 5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-2-ベンジル-10-ブロモ-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3

ーオンの合成

実施例 34 に準じ実施例 70 で得られた化合物 (150 mg) と 1-クロロメチルベンゾトリアゾール (86 mg) から表題化合物 (131 mg; 67%) を得た。

実施例 74 2-ベンジル-10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)-エチルオキシ)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ実施例 70 で得られた化合物 (200 mg) と 1-(2-クロロエチル) ピペリジン (158 mg) から表題化合物 (151 mg; 60%) を得た。

実施例 75 10-ブロモ-5-メトキシ-2-(5-ピリミジニルメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン

実施例 1 <工程 4> に準じ実施例 36 <工程 2> で得られた化合物 (2 g) とピリミジン-5-アルデヒド (3.11 g) から表題化合物 (1.8 g; 72%) を得た。

実施例 76 10-ブロモ-5-ヒドロキシ-2-(5-ピリミジニルメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 33 に準じ実施例 75 で得られた化合物 (1.65 g) から表題化合物 (640 mg; 40%) を得た。

実施例 77 10-ブロモ-5-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-2-(5-ピリミジニルメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ実施例 76 で得られた化合物 (150 mg) と 3-ブロモプロパノール (50 μ l) から表題化合物 (64 mg ; 38%) を得た。

実施例 78 10-ブロモ-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-2-(5-ピリミジルニメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ実施例 76 で得られた化合物 (109 mg) と 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 (62 mg) から表題化合物 (88 mg ; 67%) を得た。

実施例 79 5-(1-ベンゾトリアゾリルメチルオキシ)-10-ブロモ-2-(5-ピリミジルメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ実施例 76 で得られた化合物 (120 mg) と 1-クロロメチルベンゾトリアゾール (69 mg) から表題化合物 (118 mg ; 76%) を得た。

実施例 80 10-ブロモ-5-(2-(1-ピペリジル)-エチルオキシ)-2-(5-ピリミジルメチル)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オンの合成

実施例 34 に準じ実施例 76 で得られた化合物 (110 mg) と 1-(2-クロロエチル) ピペリジン (69 mg) から表題化合物 (71 mg ; 51%) を得た。

実施例 81 10-ブロモ-2-(3-ピリジルメチル)-5-(3-ピリジルメチルオキシ)-3H-ピリド [3, 2, 1-k1] フェノチアジン-3-オン 2 メタンスルホン酸塩の合成

実施例 39 で得られた化合物 (9.34 g) のメタノール (360 ml) の懸濁液にメタンスルホン酸 (2.35 ml) を加えた。溶液を減圧にて濃縮し、残渣に少量のメタノールを加え結晶化させ、結晶をエーテル洗浄し、表題化合物 (12 g ; 95 %) を得た。

実施例 1 ないし実施例 81 の化合物の物性データを表 3 に示した。実施例 1 ないし 3、5 ないし 7、9 ないし 81 の化合物の構造式を表 4 ~ 21 に示し、実施例 4、8 及び 81 の構造式を図 3 に示した。

次に、本発明の化合物を含有する製剤例を示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

表3

实施例 番号	I R (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm) (*:300Hz, 無印:270MHz)	融点(°C)
1	1606, 1556, 1479, 1340, 1326	DMSO-d6:8.97 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.41~8.34 (1H, m), 8.07 (1H, d), 7.80~7.73 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.34~7.22 (3H, m), 7.13 (1H, d), 3.84 (2H, s)	296.7- 299.0
2	1599, 1477, 1338, 1319, 1296	DMSO-d6:8.90 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.39~7.08 (8H, m), 3.84 (2H, s)	250.7- 252.9
3	1647, 1612, 1477, 1340, 1315	DMSO-d6:8.73 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.37~ 7.12 (2H, m), 6.24 (1H, d)	>300.0
4	1597, 1560, 1491, 1323, 744	DMSO-d6:8.90 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.36 (1H, dd), 7.91~7.69 (2H, m), 7.61 (1H, dd), 7.33~7.09 (6H, m), 3.86 (2H, s)	244.3- 244.8
5	1632, 1587, 1456, 1275, 789	DMSO-d6:8.77 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.37 (1H, dd), 7.79~7.70 (3H, m), 7.61 (1H, d), 7.59 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 7.27 (1H, dd), 3.89 (2H, s)	222.4- 224.7
6	1618, 1587, 1576, 1460, 1286	DMSO-d6:8.66 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.38~7.11 (5H, m), 3.88 (2H, s)	186.9- 188.5
7	1645, 1628, 1589, 1541, 1485, 1284	DMSO-d6:8.57 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 6.36 (1H, d)	>300.0
8	1620, 1595, 1470, 1279, 744	DMSO-d6:8.75 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.37 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.82~ 7.73 (1H, m), 7.60~7.25 (7H, m), 3.91 (2H, s)	199.8- 201.5
9	1666, 1633, 1599, 1481, 1296	DMSO-d6:8.95 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.43~8.32 (1H, m), 7.94 (1H, dd), 7.87 (1H, dd), 7.85~7.69 (3H, m), 7.54~7.31 (3H, m), 7.28 (1H, dd), 3.93 (2H, s), 2.21 (3H, s)	232.3 (分解)
10	1674, 1595, 1483, 1296, 752	DMSO-d6:8.83 (1H, s), 7.94 (1H, dd), 7.87 (1H, dd), 7.76~7.68 (2H, m), 7.52~7.32 (5H, m), 7.25 (2H, dd), 7.15 (1H, t), 3.91 (2H, s), 2.21 (3H, s)	190.6- 192.1

表3 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm) (*:300Hz, 無印:270MHz)	融点(°C)
11	1682, 1630, 1591, 1556, 1367, 1286	DMSO-d ₆ :8.74 (1H, d), 7.95 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.68 (1H, d), 7.55 ~7.33 (3H, m), 6.36 (1H, d), 2.23 (3H, s)	275.0 (分解)
12	1551, 1514, 1491, 1317, 739	DMSO-d ₆ :9.28 (1H, bs), 8.70 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.39 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 7.08~6.88 (2H, m), 6.80 (1H, dd), 6.64 (1H, d), 6.55 (1H, d), 3.86 (2H, s)	235.0 (分解)
13	3248, 1549, 1512, 1309, 735	DMSO-d ₆ :9.20 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.39~6.66 (9H, m), 6.63 (1H, dd), 6.53 (1H, dd), 3.82 (2H, s)	271.9 (分解)
14	3425, 1572, 1551, 1510, 1296, 741	DMSO-d ₆ :9.24 (1H, s), 8.46 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.19 (1H, dd), 7.09~ 6.94 (2H, m), 6.81~6.55 (3H, m), 6.08 (1H, d)	235.2 (分解)
15	1552, 1365, 1319, 1279, 737	DMSO-d ₆ :8.74 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.40 ~8.33 (1H, m), 7.77~7.71 (1H, m), 7.57 (1H, d), 7.33 (1H, dd), 7.28~7.10 (3H, m), 6.99~6.93 (2H, m), 6.79 (1H, dd), 3.86 (2 H, s), 3.18 (3H, s)	217.8- 219.3
16	1570, 1551, 1489, 1367, 1279, 735	DMSO-d ₆ :8.63 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.36 ~6.92 (10H, m), 6.79 (1H, s), 3.85 (2H, s), 3.18 (3H, s)	254.1- 256.5
17	1618, 1579, 1367, 1277, 735	CDC1 ₃ :8.01 (1H, d), 7.66 (1H, m), 7.26~7.01 (3H, m), 6.96~6.89 (1H, m), 6.80 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.46 (1H, d), 3.23 (3H, s)	232.8- 234.5
18	1628, 1471, 1327, 1265, 768	DMSO-d ₆ :9.52 (1H, s), 8.73~8.63 (3H, m), 8.56 (1H, d), 8.45~8.37 (2H, m), 8.08~8.00 (1H, m), 7.84~ 7.78 (2H, m), 7.64 (1H, dd), 7.29 (1H, dd), 4.00 (2H, s)	233.7- 234.9

表3 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm) (*:300Hz, 無印:270MHz)	融点(°C)
19	1632, 1593, 1329, 1267, 756	DMSO-d ₆ :9.41 (1H, s), 8.70 (1H, dd), 8.64 (1H, dd), 8.53 (1H, d), 8.40 (1H, dd), 8.06~7.98 (1H, m), 7.80 (1H, dd), 7.62 (1H, dd), 7.45~7.40 (2H, m), 7.30~7.23 (2H, m), 7.16 (1H, t), 3.36 (2H, s)	209.0- 211.6
20	1630, 1471, 1329, 1257, 760	DMSO-d ₆ :9.32 (1H, d), 8.73 (1H, dd), 8.67 (1H, dd), 8.47~8.38 (2H, m), 8.04~7.96 (1H, m), 7.84 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 6.53 (1H, d)	>300.0
21	1657, 1622, 1500, 1329, 802	DMSO-d ₆ :9.62 (1H, s), 9.26 (2H, s), 8.64 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.39 (1H, dd), 8.19 (1H, d), 7.83~7.75 (2H, m), 7.29 (1H, dd), 3.91 (2H, s)	204.0 (分解)
22	1662, 1628, 1497, 1227, 814	DMSO-d ₆ :9.65 (1H, s), 9.26 (1H, s), 9.05 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.23 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 6.54 (1H, d)	280.0 (分解)
23	1506, 1462, 1329, 1223	DMSO-d ₆ :9.18 (1H, s), 9.01 (1H, d), 8.64 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.39 (1H, dd), 8.18 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.82~7.75 (1H, m), 7.29 (1H, dd), 3.92 (2H, s)	263.9- 273.2
24	1608, 1579, 1506, 1460, 1219	DMSO-d ₆ :9.11 (1H, s), 9.00 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.18 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.39 (2H, d), 7.27 (2H, dd), 7.17 (1H, t), 3.91 (2H, s)	289.8- 292.7
25	1649, 1616, 1552, 1504, 829	DMSO-d ₆ :9.01 (1H, d), 8.97 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 6.53 (1H, d)	350.0 (分解)
26	1608, 1566, 1514, 1441, 1331	DMSO-d ₆ :9.21 (1H, s), 8.99 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.44~ 8.37 (2H, m), 8.17 (1H, d), 7.86~ 7.77 (2H, m), 7.54 (1H, dd), 7.29 (1H, dd), 3.94 (2H, s)	251.8 (分解)
27	1603, 1566, 1510, 1333, 704	DMSO-d ₆ :9.14 (1H, s), 8.99 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.39 (1H, d), 8.17 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.53 (1H, dd), 7.40 (2H, d), 7.27 (2H, dd), 7.17 (1H, t), 3.93 (2H, s)	260.6 (分解)

表3 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm) (*:300Hz, 無印:270MHz)	融点(°C)
28	1643, 1574, 1506, 1439, 1321	DMSO-d ₆ :9.48 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.80~8.56 (3H, m), 8.49~8.35 (1H, m), 8.33 (1H, dd), 8.28 (1H, d), 7.88~7.70 (2H, m), 7.29 (1H, dd), 3.93 (2H, s)	216.8- 218.6
29	1641, 1601, 1574, 1506, 1435, 1317	DMSO-d ₆ :9.47 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.75 ~8.60 (2H, m), 8.34~8.21 (2H, m), 7.77 (1H, dd), 7.41 (2H, d), 7.27 (2H, dd), 7.17 (1H, t), 3.92 (2H, s)	199.8- 203.2
30	1641, 1504, 1454, 1308, 798	DMSO-d ₆ :9.51 (1H, s), 9.10 (1H, d), 8.74 ~8.63 (2H, m), 8.44~8.36 (2H, m), 7.81 (1H, dd), 6.49 (1H, d)	211.3 (分解)
31	1603, 1485, 1429, 1325, 1242	*DMSO-d ₆ :8.92 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.80~ 7.72 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.26 (1H, dd), 7.13~7.00 (2 H, m), 6.91 ~6.84 (1H, m), 3.84 (2H, s), 3.80 (3H, s)	277.1- 280.3
32	1630, 1589, 1473, 1271	*DMSO-d ₆ :9.48 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.07 (1H, d), 7.85~7.75 (2H, m), 7.28 (1H, dd), 3.96 (5H, s)	247.5- 251.1
33	3400, 1622, 1581, 1462, 1336, 1259	*DMSO-d ₆ :9.41 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.42~8.32 (1H, m), 8.24~8.16 (1H, m), 8.00 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.82~7.66 (2H, m), 7.32~7.21 (1H, m), 3.93 (2H, s)	>300
34	3425, 1624, 1591, 1460, 1419, 1330, 1267	*DMSO-d ₆ :9.41 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.41~8.33 (1H, m), 8.22~8.14 (1H, m), 8.03 (1H, d), 8.00 (1H, d), 7.84~7.64 (2H, m), 7.33~7.23 (1H, m), 4.67~4.57 (1H, m), 4.26~4.14 (2H, m), 3.94 (2H, s), 3.64~3.52 (2H, m), 1.98~1.86 (2H, m)	165.0 (分解)

表3 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm) (*:300Hz, 無印:270MHz)	融点(°C)
35	3421, 1626, 1591, 1468, 1419, 1329, 1317, 1267	*DMSO-d ₆ : 9.50 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.61~ 8.53 (1H, m), 8.41~8.33 (1H, m), 8.31~8.23 (2H, m), 8.21~8.16 (1H, m), 7.98~7.92 (1H, m), 7.84~7.76 (2H, m), 7.49~7.42 (1H, m), 7.32~ 7.25 (1H, m), 5.43 (2H, s), 3.98 (2H, s)	262.4- 264.6
36	1595, 1572, 1425, 1292, 1117, 1045	*DMSO-d ₆ : 8.78 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.36 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.78~ 7.72 (1H, m), 7.52~7.46 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.31~7.23 (3H, m), 3.91 (2H, s), 3.82 (3H, s)	185.7- 187.4
37	3122, 1541, 1468, 1427, 1290, 930	*DMSO-d ₆ : 10.18 (1H, brs), 8.95 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.75 (1H, d), 8.57 (1H, d), 7.99~7.92 (1H, m), 7.90 (1H, d), 7.53~7.47 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.06 (1H, d), 4.06 (2H, s)	297.4 (分解)
38	3404, 1574, 1549, 1462, 1055	DMSO-d ₆ : 8.76 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.35 (1H, dd), 7.82 (1H, d), 7.77~ 7.69 (1H, m), 7.46 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.30~7.12 (3H, m), 4.57 (1H, t), 4.08 (2H, t), 3.89 (2H, s), 3.58~3.46 (2H, m), 1.92~1.78 (2H, m)	189.1- 191.3
39	1618, 1592, 1574, 1462, 1292, 716	*DMSO-d ₆ : 8.77 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.59 (1H, d), 8.53 (1H, dd), 8.35 (1H, dd), 7.89~7.82 (2H, m), 7.76~ 7.71 (1H, m), 7.47 (1H, dd), 7.45~ 7.32 (4H, m), 7.28~7.23 (1H, m), 5.23 (2H, s), 3.89 (2H, s)	170.8- 172.1
40	1620, 1595, 1574, 1551, 1462	*DMSO-d ₆ : 8.79 (1H, s), 8.63~8.58 (1H, m), 8.51~8.45 (1H, m), 8.42~ 8.34 (2H, m), 7.88~7.83 (1H, m), 7.78~7.67 (2H, m), 7.52~7.24 (5H, m), 5.20 (2H, s), 3.91 (2H, s), 2.31 (3H, s)	172.4- 173.6

表3 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm) (*:300Hz, 無印:270MHz)	融点(°C)
41	1734, 1622, 1599, 1576, 1460, 1244	*DMSO-d ₆ : 8.78 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.37 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.43~7.41 (3H, m), 7.27 (1H, dd), 5.25 (2H, s), 5.14 (2H, s), 3.91 (2H, s), 2.07 (3H, s)	181.0- 182.9
42	3392, 1618, 1597, 1574, 1551, 1462	*DMSO-d ₆ : 8.76 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.51~8.46 (1H, m), 8.38~8.33 (1H, m), 7.87~7.83 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.52~7.46 (1H, m), 7.42~7.33 (3H, m), 7.30~7.23 (1H, m), 5.38 (1H, t), 5.24 (2H, s), 4.55 (2H, d), 3.91 (2H, s)	232.5- 233.1
43	1620, 1595, 1574, 1551, 1462	*DMSO-d ₆ : 8.78 (1H, s), 8.63~8.55 (3H, m), 8.38~8.34 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.77~7.71 (1H, m), 7.52~7.32 (6H, m), 7.26 (1H, dd), 5.28 (2H, s), 3.90 (2H, s)	194.2- 196.1
44	1620, 1599, 1589, 1572, 1551, 1462, 1433	*DMSO-d ₆ : 8.78 (1H, s), 8.63~8.55 (2H, m), 8.36 (1H, dd), 7.87~7.71 (3H, m), 7.54~7.30 (6H, m), 7.27 (1H, dd), 5.27 (2H, s), 3.89 (2H, s)	94.6-96.4
45	1622, 1595, 1574, 1551, 1462	*DMSO-d ₆ : 8.78 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.36 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 7.73~7.72 (1H, m), 7.52~7.24 (10H, m), 5.19 (2H, s), 3.90 (2H, s)	174.9- 176.0
46	1620, 1595, 1574, 1462, 1385	*DMSO-d ₆ : 8.77 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.35 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.77~7.70 (1H, m), 7.47 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.29~7.21 (3H, m), 4.05 (2H, t), 3.89 (2H, s), 2.37 (2H, t), 2.15 (6H, s), 1.90~1.80 (2H, m)	160.3- 163.3
47	1620, 1599, 1462, 1288, 1051	*DMSO-d ₆ : 8.78 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.37 (1H, dd), 8.10 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.67~7.58 (2H, m), 7.51~7.33 (4H, m), 7.28 (1H, dd), 6.87 (2H, s), 3.90 (2H, s)	252.5- 255.1

表3 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm) (*:300Hz, 無印:270MHz)	融点(°C)
48	2929, 1618, 1593, 1572, 1462	*CDCl ₃ : 8.61 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 7.81 (1H, s), 7.72 (1H, dt), 7.42 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 7.24 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 7.08 (1H, d), 6.97 (1H, d), 4.73~4.62 (1H, m), 3.98 (2H, s), 2.72 (1H, ddd), 2.64~2.57 (2H, m), 2.51 (1H, ddd), 2.36 (3H, s), 2.28~1.77 (5H, m), 1.73~1.57 (1H, m)	162.3- 165.8
49	1618, 1593, 1574, 1549, 1462, 1117	*DMSO-d ₆ : 8.78 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.36 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.75 (1H, ddd), 7.49 (1H, dd), 7.38 (1H, d), 7.30~7.23 (3H, m), 4.15 (2H, t), 3.91 (2H, s), 3.56 (4H, t), 2.68 (2H, t), 2.50~2.40 (4H, m)	173.5- 175.0
50	2935, 1620, 1595, 1574, 1549, 1460, 1290	*CDCl ₃ : 8.62 (1H, d), 8.49 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 7.72 (1H, ddd), 7.46 (1H, d), 7.31 (1H, dd), 7.26~7.22 (1H, m), 7.15 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.04 (1H, d), 4.18 (2H, t), 3.99 (2H, s), 2.78 (2H, t), 2.53~2.46 (4H, m), 1.70~1.40 (6H, m)	166.5- 169.0
51	2966, 1620, 1597, 1574, 1460	*CDCl ₃ : 8.62 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 7.80 (1H, s), 7.73 (1H, ddd), 7.48 (1H, d), 7.31 (1H, dd), 7.26~7.24 (1H, m), 7.15 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.00 (1H, d), 3.99 (2H, s), 3.97 (2H, t), 3.11~2.96 (2H, m), 2.83 (2H, t), 1.03 (12H, d)	169.0- 171.0
52	3338, 1630, 1589, 1423, 1261	*DMSO-d ₆ : 8.54~8.48 (2H, m), 8.28 (1H, d), 7.67~7.64 (1H, m), 7.55~ 7.45 (2H, m), 7.40~7.31 (3H, m), 7.25~7.11 (2H, m), 7.09~6.98 (3H, m), 4.86 (2H, s), 3.80 (2H, s)	203.0 (分解)
53	1618, 1591, 1489, 1466	*DMSO-d ₆ : 8.69 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.35 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 7.28~7.21 (3H, m), 3.87 (2H, s), 3.80 (3H, s)	137.3- 138.1

表3 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm) (*:300Hz, 無印:270MHz)	融点(°C)
54	3429, 1616, 1572, 1468, 1313, 1290	*DMSO-d ₆ : 10.15 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.37 (1H, dd), 7.74 (1H, ddd), 7.68 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 7.19 (1H, d), 7.03 (1H, d), 3.86 (2H, s)	>300
55	3433, 1618, 1591, 1464, 1277	*DMSO-d ₆ : 8.71 (1H, s), 8.60 (1H, d), 8.37 (1H, dd), 7.77~7.72 (1H, m), 7.70 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 7.29~7.23 (3H, m), 4.58 (1H, t), 4.10 (2H, t), 3.88 (2H, s), 3.54 (2H, dt), 1.86 (2H, tt)	215.7- 218.4
56	1622, 1599, 1576, 1466, 1427	*DMSO-d ₆ : 8.71 (1H, s), 8.68 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.55 (1H, dd), 8.37 (1H, dd), 7.90~7.85 (1H, m), 7.77~7.72 (1H, m), 7.71 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.43 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.27 (1H, dd), 5.24 (2H, s), 3.89 (2H, s)	226.5- 228.1
57	1637, 1602, 1573, 1551, 1464	DMSO-d ₆ : 8.49 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 7.36~7.30 (2H, m), 7.21 (1H, d), 6.26 (1H, d), 3.85 (3H, s)	>300.0
58	3176, 1656, 1610, 1591, 1466	*DMSO-d ₆ : 10.19 (1H, s), 8.52 (1H, d), 7.71~7.68 (1H, m), 7.50~7.44 (1H, m), 7.35 (1H, d), 7.21 (1H, dd), 7.06 (1H, dd), 6.20 (1H, d)	>300.0
59	3392, 1628, 1603, 1593, 1460	*DMSO-d ₆ : 8.57 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 7.38 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.27 (1H, d), 6.26 (1H, d), 4.60 (1H, t), 4.12 (2H, t), 3.61~3.51 (2H, m), 1.93~1.83 (2H, m)	221.8- 223.6
60	1647, 1626, 1599, 1576, 1462	DMSO-d ₆ : 8.70 (1H, bs), 8.63~8.51 (2H, m), 7.90 (1H, d), 7.71 (1H, bs), 7.53~7.31 (5H, m), 6.27 (1H, d), 5.27 (2H, s)	209.2- 212.5

表3 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm ⁻¹)	N M R (ppm) (*:300Hz, 無印:270MHz)	融点(°C)
61	1632, 1606, 1576, 1547, 1460	*DMSO-d ₆ :8.58 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.00 (1H, d), 7.71 (1H, s), 7.68~ 7.61 (2H, m), 7.52~7.43 (3H, m), 7.37 (1H, d), 6.91 (2H, s), 6.28 (1H, d)	120.6- 124.7
62	2933, 1632, 1603, 1574, 1458	DMSO-d ₆ :8.56 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.27 (1H, d), 6.25 (1H, d), 4.15 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.47~ 2.35 (4H, m), 1.57~1.31 (6H, m)	131.8- 144.3
63	1624, 1597, 1574, 1554, 1462	DMSO-d ₆ :8.50 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.44 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.23 (1H, d), 3.82 (3H, s), 2.08 (3H, s)	231.7- 233.7
64	3288, 1618, 1572, 1489, 1462	*DMSO-d ₆ :10.09 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.79~7.75 (1H, m), 7.47~7.42 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.22 (1H, d), 7.02 (1H, d), 2.07 (3H, s)	>300.0
65	3396, 1630, 1622, 1594, 1574	*DMSO-d ₆ :8.51 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.22 (1H, d), 4.61~4.56 (1H, m), 4.14~4.06 (2H, m), 3.61~ 3.52 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.93~ 1.82 (2H, m)	188.9- 197.8
66	1626, 1597, 1574, 1551, 1462	*DMSO-d ₆ :8.74 (1H, d), 8.60 (1H, dd), 8.53 (1H, s), 8.01~7.95 (1H, m), 7.88 (1H, d), 7.54~7.44 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.38~7.34 (2H, m), 5.28 (2H, s), 2.09 (3H, s)	148.3- 158.0
67	1630, 1603, 1574, 1552, 1462	*DMSO-d ₆ :8.52 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.00 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.67~ 7.61 (2H, m), 7.50~7.40 (3H, m), 7.35 (1H, d), 6.90 (2H, s), 2.08 (3H, s)	205.9- 215.5
68	2933, 1630, 1622, 1595, 1574	*DMSO-d ₆ :8.51 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 7.34 (1H, d), 7.29 (1H, d), 7.24 (1H, d), 4.14 (2H, t), 2.66 (2H, t), 2.47~2.39 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.55~1.34 (6H, m)	184.1- 186.0

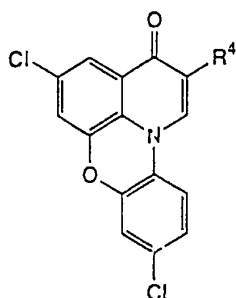
表3 (続き)

実施例 番号	I R (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm) (*:300Hz, 無印:270MHz)	融点(°C)
69	1626, 1593, 1574, 1549, 1466	DMSO-d ₆ :8.68 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 7.38~7.32 (3H, m), 7.30~7.21 (4H, m), 7.18~7.11 (1H, m), 3.91 (2H, s), 3.82 (3H, s)	218.1- 219.3
70	3230, 1618, 1591, 1574, 1549	DMSO-d ₆ :8.62 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.37~7.31 (3H, m), 7.29~7.11 (4H, m), 7.02 (1H, d), 3.89 (2H, s)	268.1- 274.3
71	3348, 1620, 1591, 1574, 1549	*DMSO-d ₆ :8.68 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.38~7.33 (3H, m), 7.29~7.22 (4H, m), 7.18~7.12 (1H, m), 4.59 (1H, t), 4.10 (2H, t), 3.91 (2H, s), 3.59~3.50 (2H, m), 1.92~ 1.81 (3H, m)	152.0- 168.3
72	1622, 1595, 1574, 1551, 1460	*DMSO-d ₆ :8.71~8.67 (2H, m), 8.55 (1H, dd), 7.81~7.70 (1H, m), 7.80 (1H, d), 7.50~7.32 (7H, m), 7.28~ 7.22 (2H, m), 7.18~7.12 (1H, m), 5.25 (2H, s), 3.91 (2H, s)	158.3- 160.5
73	1622, 1595, 1572, 1552, 1458	*DMSO-d ₆ :8.68 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.66~ 7.59 (2H, m), 7.49~7.43 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.35 (3H, d), 7.29~ 7.23 (2H, m), 7.18~7.12 (1H, m), 6.88 (2H, s), 3.90 (2H, s)	232.1- 233.6
74	2933, 1630, 1622, 1599, 1572	*DMSO-d ₆ :8.67 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.38~7.32 (3H, m), 7.28~7.21 (4H, m), 7.18~7.11 (1H, m), 4.12 (2H, t), 3.91 (2H, s), 2.64 (2H, t), 2.46~2.38 (4H, m), 1.52~ 1.32 (6H, m)	174.9- 176.4
75	1622, 1597, 1572, 1464, 1406	*DMSO-d ₆ :8.99 (1H, s), 8.84~8.80 (3H, m), 7.87 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.21 (1H, d), 3.90 (2H, s), 3.81 (3H, s)	206.6- 210.7
76	3230, 1618, 1570, 1464	*DMSO-d ₆ :10.16 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.82 (2H, s), 8.78 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.50~7.45 (1H, m), 7.35 (1H, d), 7.18 (1H, d), 7.03 (1H, d), 3.88 (2H, s)	>300.0

表3 (続き)

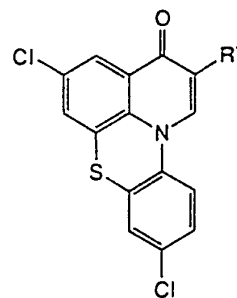
実施例 番号	I R (KBr, cm ⁻¹)	NMR (ppm) (*:300Hz, 無印:270MHz)	融点(°C)
77	3433, 1618, 1589, 1573, 1461	DMSO-d ₆ :8.99 (1H, s), 8.82 (3H, s), 7.89 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 7.37~7.34 (2H, m), 4.57 (1H, t), 4.15~4.05 (2H, m), 3.90 (2H, s), 3.58~3.31 (2H, m), 1.92~ 1.79 (2H, m)	192.2- 229.2
78	1622, 1595, 1576, 1551, 1460	*DMSO-d ₆ :9.00 (1H, s), 8.82 (3H, s), 8.68~8.66 (1H, m), 8.56~8.54 (1H, m), 7.92~7.86 (2H, m), 7.53~7.48 (1H, m), 7.47~7.36 (5H, m), 5.21 (2H, s), 3.90 (2H, s)	98.9- 102.0
79	1620, 1599, 1576, 1554, 1462	*DMSO-d ₆ :9.00 (1H, s), 8.82 (3H, s), 8.09 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.89~ 7.87 (1H, m), 7.67~7.60 (2H, m), 7.53~7.37 (4H, m), 6.88 (2H, s), 3.89 (2H, s)	249.9- 257.1
80	2935, 1621, 1589, 1583, 1460	DMSO-d ₆ :8.99 (1H, s), 8.82 (3H, s), 7.89 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 7.37 (1H, d), 7.26 (2H, s), 4.12 (2H, t), 3.87 (2H, s), 2.64 (2H, t), 2.48~ 2.38 (4H, m), 1.67~1.30 (6H, m)	80.5-83.7
81	3433, 1614, 1591, 1570, 1552, 1466, 1209, 1192, 1057, 787	CD3OD:9.03 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.89~8.65 (5H, m), 8.19~8.11 (1H, m), 8.05~7.96 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.53~7.44 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.29 (1H, d), 5.44 (2H, s), 4.21 (2H, s), 2.69 (6H, s)	238.7- 242.3

表 4



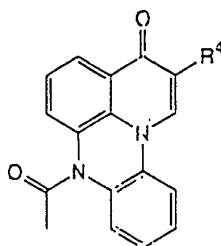
実施例 番号	R ⁴
1	
2	
3	H

表 5



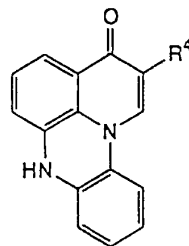
実施例 番号	R ⁴
5	
6	
7	H

表 6



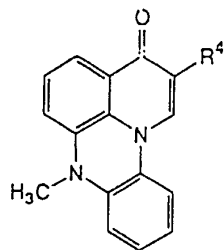
実施例 番号	R ⁴
9	
10	
11	H

表 7



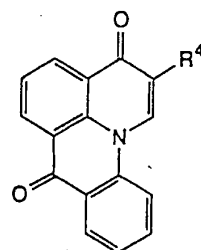
実施例 番号	R ⁴
12	
13	
14	H

表 8



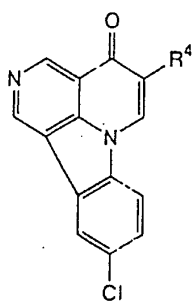
実施例 番号	R ⁴
15	
16	
17	H

表 9



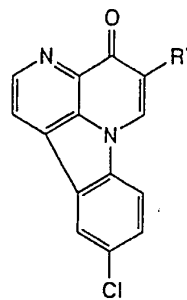
実施例 番号	R ⁴
18	
19	
20	H

表 10



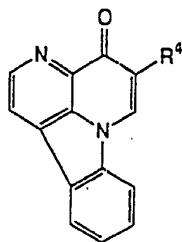
実施例 番号	R ⁴
21	
22	H

表 11



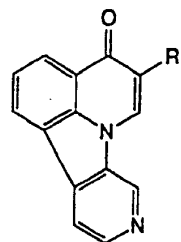
実施例 番号	R ⁴
23	
24	
25	H

表 1 2



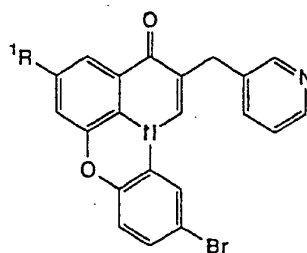
実施例 番号	R ⁴
26	
27	

表 1 3



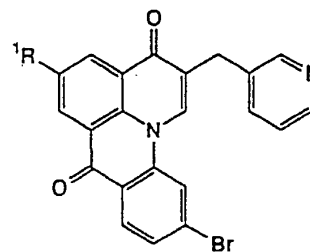
実施例 番号	R ⁴
28	
29	
30	H

表 1 4



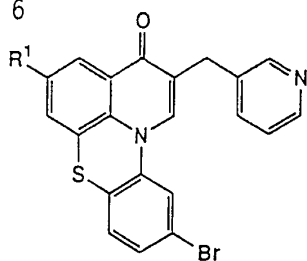
実施例 番号	R ¹
31	OCH ₃

表 1 5



実施例 番号	R ¹
32	OCH ₃
33	OH
34	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
35	

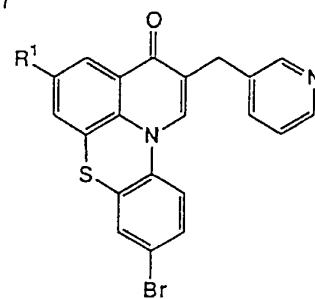
表 1 6



実施例 番号	R ¹
36	OCH ₃
37	OH
38	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
47	
48	
49	

実施例 番号	R ¹
50	
51	
52	

表 1 7



実施例 番号	R ¹
53	OCH ₃
54	OH
55	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
56	

表 18

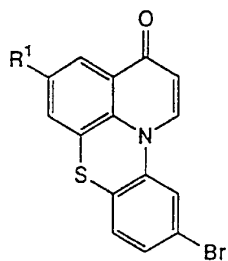
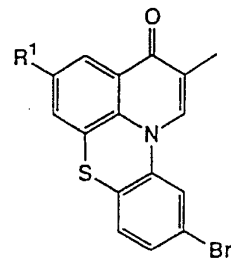


表 19



実施例 番号	R ¹
57	OCH ₃
58	OH
59	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
60	
61	
62	

実施例 番号	R ¹
63	OCH ₃
64	OH
65	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
66	
67	
68	

表 2 0

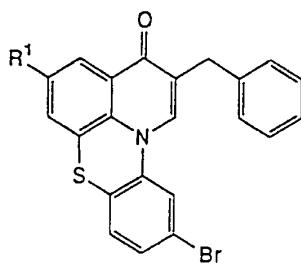
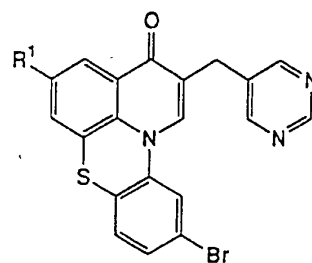


表 2 1



実施例 番号	R ¹
69	OCH ₃
70	OH
71	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
72	
73	
74	

実施例 番号	R ¹
75	OCH ₃
76	OH
77	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
78	
79	
80	

(製剤例 1 錠剤)

実施例 34 の化合物	100 g
乳糖	350 g
ポテト澱粉	120 g
ポリビニルアルコール	15 g
ステアリン酸マグネシウム	15 g

上記成分を秤量した後、実施例 34 の化合物、乳糖、ポテト澱粉を均一に混合する。この混合物にポリビニルアルコールの水溶液を加え、湿式顆粒造粒法により顆粒を調製する。この顆粒を乾燥し、ステアリン酸マグネシウムを混合した後、圧打錠して重量 300 mg の錠剤とする。

(製剤例 2 カプセル剤)

実施例 50 の化合物	50 g
乳糖	435 g
ステアリン酸マグネシウム	15 g

上記成分を秤量した後、均一に混合する。混合物をカプセル封入器にて適当なハードカプセルに重量 300 mg ずつ充填し、カプセル剤とする。

(製剤例 3 注射剤)

実施例 26 の化合物	2 g
プロピレングリコール	200 g
注射用蒸留水	適量

上記成分を秤量した後、実施例 26 の化合物をプロピレングリコールに溶解する。注射用滅菌水を加えて全量を 1000 ml とし、濾過滅菌後 10 ml アンプ

ルに 5 ml ずつ分注し、熔封して注射剤とする。

(製剤例 4 坐剤)

実施例 8 の化合物 100 g

ポリエチレングリコール 1500 180 g

ポリエチレングリコール 4000 720 g

実施例 8 の化合物を乳鉢にて十分研磨して微細な粉末とした後、溶融法によって 1 g ずつの坐剤とする。

(製剤例 5 散剤)

実施例 4 の化合物 200 g

乳糖 790 g

ステアリン酸マグネシウム 10 g

上記成分をそれぞれ秤量した後、均一に混合し、20%散剤とする。

(製剤例 6 鼻腔内投与用液剤)

実施例 26 の化合物 3 g

クエン酸 6 g

塩化ベンザルコニウム 50 mg

上記成分を秤量した後、精製水に均一に溶解して全量を 100 ml とした。溶液を 0.2 μ m フィルターで濾過し、0.05~0.1 ml / ストロークを放出する定量噴霧容器に 3.0 ml ずつ分注した。

(製剤例 7 鼻腔内投与用液剤)

実施例 26 の化合物 3 g

HCO-60 10 g

塩化ベンザルコニウム 50 mg

上記成分を秤量した後、製剤例 6 と同様に製造した。

(製剤例 8 鼻腔内投与用液剤)

実施例 26 の化合物 3 g

上記成分を秤量した後、グリセリンに均一に溶解して全量を 100 ml とした。

(製剤例 9 鼻腔内投与用粉剤)

実施例 39 の化合物 300 mg

結晶セルロース 9.7 g

上記成分を秤量した後、両成分を均一に混合した。鼻用噴霧器に装着するためのハードゼラチンカプセルに 20 mg ずつ分注した。

(製剤例 10 鼻腔内投与用粉剤)

実施例 39 の化合物 300 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 9.7 g

上記成分を秤量した後、製剤例 9 と同様に製造した。

(製剤例 11 鼻腔内投与用粉剤)

実施例 39 の化合物 300 mg

乳糖 9.7 g

上記成分を秤量した後、製剤例 9 と同様に製造した。

(製剤例 12 油性軟膏剤)

実施例 47 の化合物 5 g

プロピレングリコール 50 g

プロピレングリコールモノステアレート	7. 5 g
アジピン酸イソプロピル	5 g
白色ワセリン	32. 5 g

実施例 47 の化合物をプロピレングリコールに溶解した後、その他の成分を加えた。これを約 60℃ に加温して激しく攪拌し、均一に混合した。

(製剤例 13 油性軟膏剤)

実施例 26 の化合物	5 g
グリセリン	50 g
プロピレングリコールモノステアレート	7. 5 g
アジピン酸イソプロピル	5 g
白色ワセリン	32. 5 g

上記成分を秤量した後、各成分を均一に混合した。

(製剤例 14 水溶性軟膏剤)

実施例 26 の化合物	5 g
グリセリン	70 g
デンプン	10 g
メチルパラベン	0. 1 g
プロピルパラベン	0. 1 g

上記成分を秤量した後、デンプンを除く各成分を均一に混合した。これを攪拌しつつデンプンを少量づつ加えた。精製水を加え全量を 100 g とした。

(製剤例 15 水溶性ゲル剤)

実施例 26 の化合物	10 g
-------------	------

クエン酸	6 g
------	-----

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208	1.5 g
------------------------	-------

(表示粘度 4000)

メチルパラベン	0.1 g
---------	-------

プロピルパラベン	0.1 g
----------	-------

上記成分を秤量した後、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208 を除く
かく成分を均一に混合した。これに精製水約 70 g を加えて溶解した後、この溶
液を攪拌しつつヒドロキシプロピルセルロース 2208 を少量づつを加えた。精
製水を加え全量を 100 g とした。

(製剤例 16 口腔内崩壊剤)

実施例 55 の化合物	50 g
-------------	------

キシリトール	1100 g
--------	--------

マルチトール	200 g
--------	-------

コーンスターチ	626 g
---------	-------

アスパルテーム	4 g
---------	-----

アラビアゴム末	20 g
---------	------

上記成分を秤量した後、攪拌造粒機にて 1 分間混合し、次に水 32 ml を加え
て練合し、単発錠剤機を用いて 20 mm 径の隅角平面の杵で圧力 10 kg/cm²
(力: 30 kg) で打錠することにより約 800 個の錠剤を得た。

(製剤例 17 口腔内崩壊剤)

マンニトール 8 kg に対し、15% 濃度のマルトース水溶液 2.67 kg を用
い、流動層造粒機で造粒し、乾燥した。この時、マルトース水溶液 1.0 kg ま

ではスプレー圧 3.0 kg/cm^2 で微粒子コーティングを行い、その後造粒した。実施例 56 の化合物 0.9 g 、ゼラチン 0.2 g およびマンニトール 0.9 g を秤量し乳鉢中で混合した。上記造粒したマンニトール造粒品 7 g を混合後、オイルプレス機を用い 8 mm 径、 9.6 mm R の杵で圧力 20 kg/cm^2 で打錠して重量 300 mg の錠剤を得た。

(製剤例 18 尿道坐剤)

実施例 81 の化合物 58.2 g

ポリエチレングリコール 1500 180.0 g

ポリエチレングリコール 4000 720.0 g

実施例 81 の化合物を乳鉢にて十分研磨して微細な粉末とした後、ポリエチレングリコール 1500 180 g 、ポリエチレングリコール 4000 720 g を 120°C で加熱溶解し、これらを混合後体を均一に連合したのち、 40°C に降温し、内径 3 mm のポリエチレンチューブに充填し冷却固化後、 7.0 cm に切断する。調整された坐剤 1 個あたりには実施例 81 の化合物が 30 mg 含有される。

(製剤例 19 尿道用クリーム剤)

実施例 81 の化合物 1.2 g

プロピレングリコール 12 g

ステアリルアルコール 20 g

白色ワセリン 25 g

HCO-60 4 g

モノステアリン酸グリセリン 1 g

メチルパラベン	0.1 g
プロピルパラベン	0.1 g

ステアリールアルコール、白色ワセリン、HCO-60およびモノステアリン酸グリセリンの各成分を焼く75℃に加熱して溶解した。別に実施例81の化合物、メチルパラベン、プロピルパラベンをプロピレングリコールに溶解し、精製水20gを加えて約75℃に加熱したものを、上記混合物に加え、攪拌して乳液とした後、攪拌しつつ徐々に冷却した。

産業上の利用可能性

本発明の縮合4環系ヘテロ環化合物は、顕著なPDEタイプV阻害作用と高い酵素阻害選択性を有すること及び本発明化合物のPDEタイプVIに対する阻害作用は、PDEタイプVに対する阻害作用に比べて高濃度でなければ阻害作用を示さず、タイプVとタイプVIとの作用に解離を示した。また、本発明化合物は、*in vitro*における海綿体平滑筋弛緩増強作用を有し、更に本発明化合物の静脈内注射は、*in vivo*においてニトロプルシッドNaの海綿体内注射によって引き起こされる海綿体内圧の上昇を増強する。

また、本発明化合物は毒性試験においてなんらの異常が認められなかったことから、毒性が低いことが示された。さらに、本発明化合物は、椎骨動脈流や総頸動脈流等の循環動態に与える影響が少なく、アデノシン受容体への結合能が弱い。

従って、本発明化合物は、極めて毒性が低く、臨床あるいは動物においても医薬として有用であり、特に肺高血圧症、虚血性心疾患、勃起不全、女性性的機能

不全または c GMP - P D E 阻害作用が有効な疾患の予防および／または治療効果を挙げることが期待される。

また、本発明の式 (I) で表される化合物は、強力で極めて高い P D E タイプ V 酵素阻害選択性を有しており、降圧作用が弱く、頭痛などの副作用も少ない。

また、P D E タイプ V I に対する阻害作用が P D E タイプ V に対する阻害作用に比べて高濃度で阻害作用を示すことから、網膜に対する副作用が少なく、視界が青みを帯びたり、光に対する過敏性などの視覚障害が発生する作用が少ない。

また、本発明化合物は、鼻腔内投与により速やかで効率の良い吸収と適切な持続時間が得られる。また、鼻粘膜への刺激性や充血、うっ血等がなく、消化器系の副作用の懸念もない。

また、本発明の医薬組成物は、肺高血圧症、虚血性心疾患、勃起不全、女性性的機能不全および c GMP - P D E 阻害作用が有効な疾患の治療または予防に有効である。肺高血圧症とは、肺高血圧を呈する様々な疾患の総称であり、慢性気管支炎、末梢気道病変、肺気腫、気管支拡張症、サルコイドーシス、肺結核後遺症、びまん性間質性肺炎、びまん性細気管支炎、喘息、肺線維症、膠原病、肺血栓塞栓症、肺静脈閉塞症、肺血管炎および原発性肺高血圧症などおよびその進行した肺性心のような疾患が挙げられる。肺高血圧を呈する患者は、肺血管閉塞により、肺循環障害を起こしており、チアノーゼ、呼吸困難を生じる。動悸・胸痛をみることも多く咳症も多い。本発明の医薬組成物は上記のような各種症状に有効である。

また、虚血性心疾患とは、ここでは各種原因により心臓における循環障害により生じた疾患の総称であり、労作性狭心症、安静狭心症、不安定狭心症、異型狭

心症、急性心不全、慢性心不全、心筋梗塞、心臓浮腫、不整脈などが挙げられる。虚血性心疾患を有する患者は、胸痛・胸部圧迫感などの狭心痛が一過性あるいは持続性に生じ、疲労感・めまい・息切れ・嘔吐・意識障害を伴う。心不全では、呼吸困難・チアノーゼが認められ、血圧が著しく低下することにより、徐脈・冷汗・顔面蒼白等のショック症状も認められる。本発明の医薬組成物は、上記のような各種症状に有効である。

さらに、本発明の医薬組成物は、顕著に c GMP を増やすことから、動脈硬化症、PTCA 後の再狭窄等、血栓症（血管壁の外傷、動脈硬化、血管炎、血小板凝集などにより生じる血栓症）等にも使用できる。

また、c GMP - P D E 阻害作用が有効な疾患として、上記の他に、c GMP の増加が有効と考えられる、喘息、慢性閉塞性肺疾患（気管支炎・肺気腫）、糸球体腎炎・糖尿病性腎症を含む糸球体疾患、腎不全、腎炎浮腫、泌尿器・生殖器系の疾患（例えば、前立腺肥大、勃起不全および失禁症）、女性性的機能不全、末梢循環障害、末梢血管疾患、脳循環障害（脳梗塞等）、脳機能障害、痴呆、アレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、高血圧症等にも使用できる。特に、喘息、慢性閉塞性肺疾患（気管支炎・肺気腫）、糸球体腎炎・糖尿病性腎症を含む糸球体疾患、腎不全、腎炎浮腫、泌尿器・生殖器系の疾患（例えば、前立腺肥大、勃起不全および失禁症）、女性性的機能不全に使用することができる。

勃起不能とは、雄性における性行能力の欠如と定義することができ、より具体的には、勃起不能または勃起不全を、性行に十分な陰茎硬度や勃起持続時間を得ることができない状態と定義することができる。勃起のメカニズムには、N O -

c GMP系が係わっているといわれており、血管内皮細胞由来弛緩因子の本体であるNOがc GMPを介してその血管弛緩作用を発現することが知られていることから、c GMP分解系を抑制しc GMPの濃度を維持することで、勃起不全の改善に有効である。

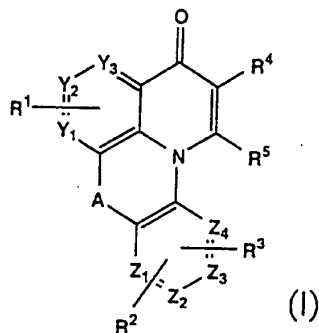
女性性的機能不全とは、陰核障害に関連するオルガスムス不全を含む性的機能の障害を意味する。c GMP分解系を抑制し、c GMPの濃度を維持することで、女性性的機能不全の改善が可能となる。

腎不全とは、様々な原因に基づく腎機能低下すなわち糸球体濾過量（GFR）の低下による病態および臨床諸症状である。また、慢性腎不全では一部の糸球体が硬化像を示すが、障害の少ない糸球体にも硬化が進行することで腎不全が進行すると考えられている。その結果、各種排泄物質の体内蓄積がすすみ、いわゆる尿毒症が生ずる。また、濃縮能の障害による多尿、夜間尿も認められる。腎不全時には不適當なNa、水負荷があるとGFR減少のため充分な代償作用ができず、浮腫、肺水腫、うっ血性心不全、高血圧などがみられる。本発明の医薬組成物は、上記のような各種症状にも有効である。

本発明の製造方法を用いると、極めて高い酵素阻害選択性を有するPDEタイプV阻害作用が発揮される縮合4環系ヘテロ環化合物を製造することができる。

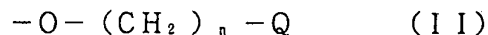
請 求 の 範 囲

1. 下記式 (I)



(式中、Aは、単結合、メチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-\text{SO}_n-$ (n は0~2)、基： $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、基： $-\text{CR}^7(\text{OR}^8)-$ または基： $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^9)-$ を表し； $\text{Y}^1 \sim \text{Y}^3$ 及び $\text{Z}^1 \sim \text{Z}^4$ はメチン基または窒素原子を表し； R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、3-カルボキシ-1-プロペニルオキシ基、2-ヒドロキシペンチルオキシ基、2, 2-ジエトキシエトキシ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニルオキシ基、1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても良いアミノ基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群か

ら任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、1-メチルヘキサヒドロアゼピン-4-イルオキシ基または下記式(I I)

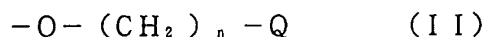


(式中、Qは、水素原子、カルボキシル基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていても良いカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、1個のカルボキシル基もしくは炭素原子数1または2のアルコシカルボニル基で置換されていても良いピペリジルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されていてもよいアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキ

シル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-モルホリニル基、2-ベンゾイミダゾリル基を表し、nは1ないし6を表す)を表し； R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、4-モルホリルアセチル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイルオキシ基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、基： $-M-G$ (M は酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、 G は、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素

原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ
ル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で 1 または 2 置換されたア
ミノ基・カルバモイル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基・ヒドロキシメチ
ル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 または 2
置換されていても良いフェニル基を表す)、炭素原子数 3 ないし 6 の環状アルキ
ル基で置換されていても良い炭素原子数 1 または 2 のアルキル基、ハロゲン原子
・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1
または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・
アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アル
キル基で 1 または 2 置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数 1 ないし
4 のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群か
ら任意に選ばれる基でフェニル部分に 1 または 2 置換されていても良いベンジル
基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ
基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキ
シカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニ
トロ基・低級アルキル基で 1 または 2 置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭
素原子数 1 ないし 4 のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチ
ル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 置換されていても良いピリジルメチル
基、モルホルルメチル基、トリアゾリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメ
チル基、ピリミジニルメチル基、ピラジニルメチル基、ピロリルメチル基、イミ
ダゾリルメチル基、キノリルメチル基、インドリルメチル基、ナフチルメチ
ル基、ベンゾイル基、または α -ヒドロキシベンジル基を表し；R⁵ は、水素原

子またはメチル基を表し； R^6 は、水素原子、炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基を表し； R^7 は水素原子または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^8 は、水素原子または炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基を表し； R^7 のアルコキシ基と R^8 のアルキル基は結合して環状になっても良く； R^9 は、水素原子、水酸基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基、炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシ基、カルボキシメチルオキシ基、または基： $-NR^{10}R^{10}$ (R^{10} は同一でも異なっても良い) を表し； R^{10} は、水素原子または炭素原子数 1 または 2 のアルキル基である。但し、A が単結合であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基の時には、 R^1 が、1-メチルヘキサヒドロアゼピン-4-イルオキシ基、または下記式 (I I)



(式中、Q は、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基であり、同時に水素原子でなく、互いに結合して環状に成っていても良い)、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で 1 または 2 置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で 1 または 2 置換されたフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数 1 または 2 のアルコキシ基・炭素原子数 1 または 2 のアルキルチオ基・アセチルアミノ基・カルボキシ

ル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基もしくはカルバモイル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されたピリジル基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-モルホリニル基、または2-ベンゾイミダゾリル基を表し、nは1ないし6を表す)である場合か、 R^2 が、水酸基・カルボキシル基・フェニル基もしくはピリジル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換された炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基である場合か、 R^4 が、基: $-M-G$ (Mは酸素原子、イミノ基または基: $-N(CH_3)-$ を表し、Gは、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されたフェニル基を表す)、シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1または2置換されたベンジル基、またはハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されたピリ

ジルメチル基である場合に限られる。また、Aが単結合であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基の時、 R^1 中のQがフェニル基、またはヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基または炭素原子数1または2のアルコキシカルボニル基で1置換されていても良いピリジル基であるか、 R^2 が1個の炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であるか、 R^4 がフェノキシ基、アニリノ基、N-メチルアニリノ基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシ基もしくはアミノ基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1または2置換されていても良いベンジル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で置換されていても良いピリジルメチル基である場合；Aが単結合、 Y^1 、 Y^2 がメチン基、 Y^3 が窒素原子、 $Z^1 \sim Z^4$ がメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 がそれぞれ水素原子であり、 R^4 が水素原子及び R^5 が水素原子もしくはメチル基の組合わせ、 R^4 がエチル基及び R^5 が水素原子の組合わせ、または R^4 が塩素原子及び R^5 がメチル基である場合；Aが硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^4 が水素原子、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-ジメチルアミノベンジル基、4-クロロベンジル基、3-ニトロベンジル基もしくは臭素原子のいずれかである場合；Aが酸素原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^4 が水素原子、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、4-ジメチルアミ

ノベンジル基、4-クロロベンジル基もしくは3-ニトロベンジル基のいずれかである場合；Aがカルボニル基、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^1 が5位のメトキシ基である場合；Aがカルボニル基、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ水素原子であり、 R^2 及び R^3 のいずれか一方が水素原子、他方が9位のメトキシ基である場合；Aが基： SO_n （ n は1）、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 がそれぞれ水素原子である場合を除く。）で表される化合物、またはその塩。

2. 前記 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である請求の範囲1に記載の化合物またはその塩。

3. 前記Aが、酸素原子、基： $-SO_n-$ （ n は0～2）、もしくは基： $-N(R^6)-$ である請求の範囲1または2に記載の化合物またはその塩。

4. 前記Aが硫黄原子である請求の範囲3に記載の化合物またはその塩。

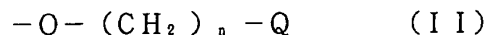
5. 前記Aが、カルボニル基である請求の範囲1または2に記載の化合物またはその塩。

6. 前記 R^1 の置換位置が5位であり、 R^2 の置換位置が9または10位であ

り、 R^2 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、トリフルオロメチル基、または炭素原子数 1 ないし 4 の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基であり、 R^3 が水素原子である請求の範囲 1 ないし 5 に記載の化合物またはその塩。

7. 前記 R^4 が、水素原子、炭素原子数 1 または 2 のアルキル基、ピリミジニルメチル基、メチル基で置換されていても良いピリジルメチル基である請求の範囲 6 に記載の化合物またはその塩。

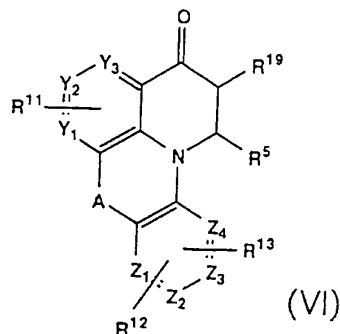
8. 前記 R^1 の置換位置が 5 位であり、 R^1 は、水酸基、または下記式 (II)



(式中、Q は、水素原子、カルボキシ基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数 1 または 2 のアルキル基で 1 また 2 置換されていても良いカルバモイル基、1 個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていても良い炭素原子数 1 ないし 4 のアルカノイル基、水酸基、基： $-NR^{24}R^{24}$ (R^{24} は水素原子または炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基であり、同一または異なっても良く、互いに結合して環状に成っていても良い)、フェニル基、ヒドロキシメチル基・アセトキシメチル基・炭素原子数 1 ないし 4 のアルキル基または炭素原子数 1 または 2 のアルコキシカルボニル基で 1 置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、1-ベンゾトリアゾリル基を表し、n は 1 ないし 4 を表す。) であり； R^2 は、置換位置が 9 位または 10 位のハロゲン原子、シアノ基またはトリフルオロメチル基であり； R^3 は、水素原子であり； R^4 は、メチル基、ピリミジニルメチル基、またはピリジルメチル基であり； R^5 は、水素原子である

請求の範囲 7 に記載の化合物またはその塩。

9. 下記式 (VI)

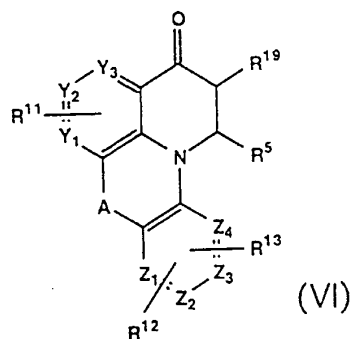


(式中、Aは、単結合、メチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-\text{SO}_n$ (nは0~2) -、基： $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 基： $-\text{CR}^7(\text{OR}^8)-$ または基： $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^9)-$ を表し； $\text{Y}^1 \sim \text{Y}^3$ 及び $\text{Z}^1 \sim \text{Z}^4$ はメチン基または窒素原子を表し； R^5 は、水素原子またはメチル基を表し； R^6 は、水素原子、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基を表し； R^7 は水素原子または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^8 は、水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基を表し； R^7 のアルコキシ基と R^8 のアルキル基は結合して環状になっていても良く； R^9 は、水素原子、水酸基、炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、カルボキシメチルオキシ基、または基： $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ (R^{10} は同一でも異なっても良い) を表し； R^{10} は、水素原子または炭素原子数1または2のアルキル基を表し； R^{11} は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキ

シル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1個の水酸基で置換されていても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても良いアミノ基、炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数1ないし6の直鎖のアルコキシ基を表し； R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシシル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^{19} は、水素原子、ハロゲン原子、基： $-M-G$ （ M は酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、 G は、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基を表す）、 α -ヒドロキ

シベンジル基、メチル基、またはハロゲンメチル基を表す。但し、Aが単結合、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基である場合；Aが酸素原子または基 $:-SO_n-$ (n は0～2) であり、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基であり、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{19} がすべて水素原子である場合；Aが硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^5 、 R^{11} 及び R^{19} がそれぞれ水素原子であり、 R^{12} 及び R^{13} のいずれか一方が水素原子、他方が10位のフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、または11位の塩素原子である場合；Aが硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} がそれぞれ水素原子であり、 R^{19} が臭素原子またはメチル基である場合；Aが硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{19} がそれぞれ水素原子であり、 R^{11} が4位の塩素原子である場合；Aが硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^5 、 R^{11} 、 R^{13} 及び R^{19} がそれぞれ水素原子であり、 R^{12} が9位、10位または11位のトリフロロメチル基である場合；Aが硫黄原子、 $Y^1 \sim Y^3$ 及び $Z^1 \sim Z^4$ がすべてメチン基、 R^5 、 R^{13} 及び R^{19} がそれぞれ水素原子であり、 R^{11} が4位のメチル基であり、 R^{12} が10位のトリフロロメチル基である場合；Aが単結合、 Y^1 、 Y^2 がメチン基、 Y^3 が窒素原子、 $Z^1 \sim Z^4$ がメチン基、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{19} がすべて水素原子である場合を除く。) で表される、前記式 (I) の化合物またはその塩の合成のための有用な化合物またはその塩である。

10. 前記式 (I) の該誘導体化合物の製造方法である。下記式 (V I)

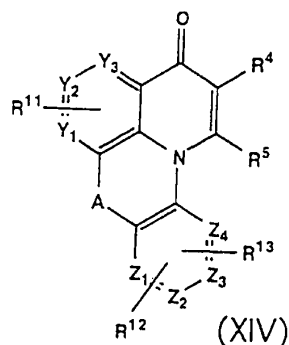


(式中、Aは、単結合、メチレン基、カルボニル基、酸素原子、基： $-\text{SO}_n$ (nは0~2) -、基： $-\text{N}(\text{R}^6)-$ 、基： $-\text{CR}^7(\text{OR}^8)-$ または基： $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^9)-$ を表し； $\text{Y}^1 \sim \text{Y}^3$ 及び $\text{Z}^1 \sim \text{Z}^4$ はメチン基または窒素原子を表し； R^5 は、水素原子またはメチル基を表し； R^6 は、水素原子、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基を表し； R^7 は水素原子または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^8 は、水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基を表し； R^7 のアルコキシ基と R^8 のアルキル基は結合して環状になっていても良く； R^9 は、水素原子、水酸基、炭素原子数1ないし4のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシ基、カルボキシメチルオキシ基、または基： $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ (R^{10} は同一でも異なっても良い) を表し； R^{10} は、水素原子または炭素原子数1または2のアルキル基を表し； R^{11} は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていても良いカルボキシル基、保護されていても良いカルボキシメチル基、炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アセチルアミノ基、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、1個の水酸基で置換されてい

ても良い炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、炭素原子数1ないし4のアルキル基で1または2置換されていても良いアミノ基、炭素原子数1ないし3のアルキルチオ基、または4-メトキシフェノキシ基で置換されてもよい炭素原子数1ないし6の直鎖のアルコキシ基を表し； R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、保護されていても良いメルカプト基、保護されていても良いアミノ基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、保護されていても良いカルボキシル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルカノイル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルキル基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、保護されていても良い水酸基、または炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝鎖のアルコキシ基を表し； R^{19} は、水素原子、ハロゲン原子、基： $-M-G$ （ M は酸素原子、イミノ基または基： $-N(CH_3)-$ を表し、 G は、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基を表す）、 α -ヒドロキシベンジル基、メチル基、またはハロゲノメチル基を表す。）で表される化合物またはその塩を、必要に応じて、塩基性条件下、下記式（XVII）



(式中、 R^{22} は、水素原子、メチル基、炭素原子数3ないし6の環状アルキル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基でフェニル部分に1または2置換されていても良いフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良いピリジル基、モルホルル基、トリアゾリル基、フリル基、チエニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、キノリル基、インドリル基、ナフチル基を表す。)で表されるアルデヒド誘導体と反応させた後、脱水により生じたエノンの二重結合を環内に異性化した化合物もしくはそのままの化合物に酸化反応を行うか、フェノール、アニリン、N-メチルアニリン、トリアゾール、イミダゾール、モルホリン等と反応させた後、酸化反応を行うか、または、酸化反応により得られた下記式(XIV)

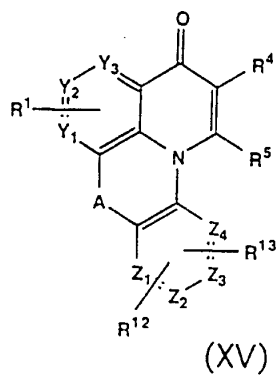


(式中、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ 、A及びA中に定義される R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 もしくは R^{10} は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物へ誘導するか、適当な置換基変換を行うか、必要に応じて R^{11} の脱保護を行い、下記式(XVII)

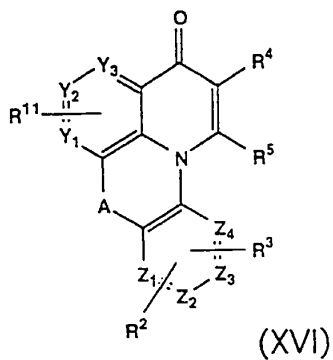


(式中、Xはハロゲン原子、 R^{23} は、炭素原子数1ないし4のアルコシカルボニル基、3-カルボキシ-1-プロペニル基、2, 2-ジエトキシエチル基、炭素原子数1ないし4の直鎖または分枝のアルカノイル基、フェニル基またはピリジル基で置換されたカルボニル基、または基： $-(CH_2)_n-Q$ (Qは、水素原子、カルボキシル基、1個の水酸基で置換されていてもよい炭素原子数1または2のアルコキシ基、炭素原子数1ないし6のアルコシカルボニル基、ヒドロキシメチル基もしくは炭素原子数1または2のアルキル基で1または2置換されていてもよいカルバモイル基、1個の水酸基もしくはメルカプト基で置換されていてもよい炭素原子数1ないし4のアルカノイル基、1個のカルボキシル基もしくは炭素原子数1または2のアルコシカルボニル基で置換されていてもよいピペリジルカルボニル基、モルホリルカルボニル基、水酸基、メルカプト基、基：

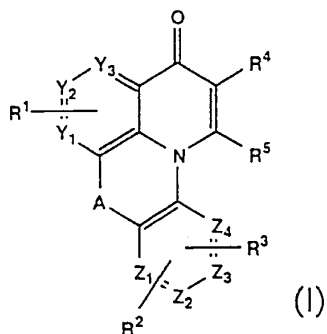
$-NR^{21}R^{22}$ (R^{21} は水素原子または炭素原子数1ないし4のアルキル基であり、同一または異なっているとしても良く、互いに結合して環状に成っているとしても良い)、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1または2置換されていても良いフェニル基、ハロゲン原子・水酸基・メルカプト基・炭素原子数1または2のアルコキシ基・炭素原子数1または2のアルキルチオ基・炭素原子数1ないし4のアルコキシカルボニル基・アセチルアミノ基・カルボキシル基・アミノ基・シアノ基・ニトロ基・低級アルキル基で1または2置換されたアミノ基・カルバモイル基・炭素原子数1ないし4のアルキル基・ヒドロキシメチル基もしくはアセトキシメチル基からなる群から任意に選ばれる基で1置換されていても良いピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、フリル基、チエニル基、オキサジアゾリル基、4-メトキシフェノキシ基、1-ベンゾトリアゾリル基、4-モルホリニル基、2-ベンゾイミダゾリル基であり、nは1ないし6を表す)を表す。)で表される反応性ハロゲン誘導体と反応させて下記式(XV)



(式中、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ 、A及びA中に定義される R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 もしくは R^{10} は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物を得て、適当な置換基変換を行うか、上記式(XIV)で表される化合物から適当な置換基変換を行い、下記式(XVI)



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ 、A及びA中に定義される R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 もしくは R^{10} は前記と同一の意味を表す。)で表される化合物を得てから必要に応じて R^{11} の脱保護を行い、上記式(XVII)で表される反応性ハロゲン誘導体と反応させることによる、下記式(I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 、 $Y^1 \sim Y^3$ 、 $Z^1 \sim Z^4$ 、A 及び A 中に定義される R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 もしくは R^{10} は前記と同一の意味を表す。) で表される化合物、またはその塩の製造方法である。

1 1. 前記式 (I) で表される化合物、またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物。

1 2. 勃起不全の予防または治療のための請求の範囲 1 1 に記載の組成物。

1 3. c G M P - P D E 阻害作用が有効な疾患のための請求の範囲 1 1 に記載の組成物。

1 4. 経口剤の形態で患者に投与することを特徴とする請求項 1 1 ないし 1 3 のいずれかに記載の組成物。

1 5. 鼻腔内投与製剤の形態で患者に投与することを特徴とする請求項 1 1 な

いし 1 3 のいずれかに記載の組成物。

1 6 . 尿道内投与製剤の形態で患者に投与することを特徴とする請求項 1 1 な

いし 1 3 のいずれかに記載の組成物。

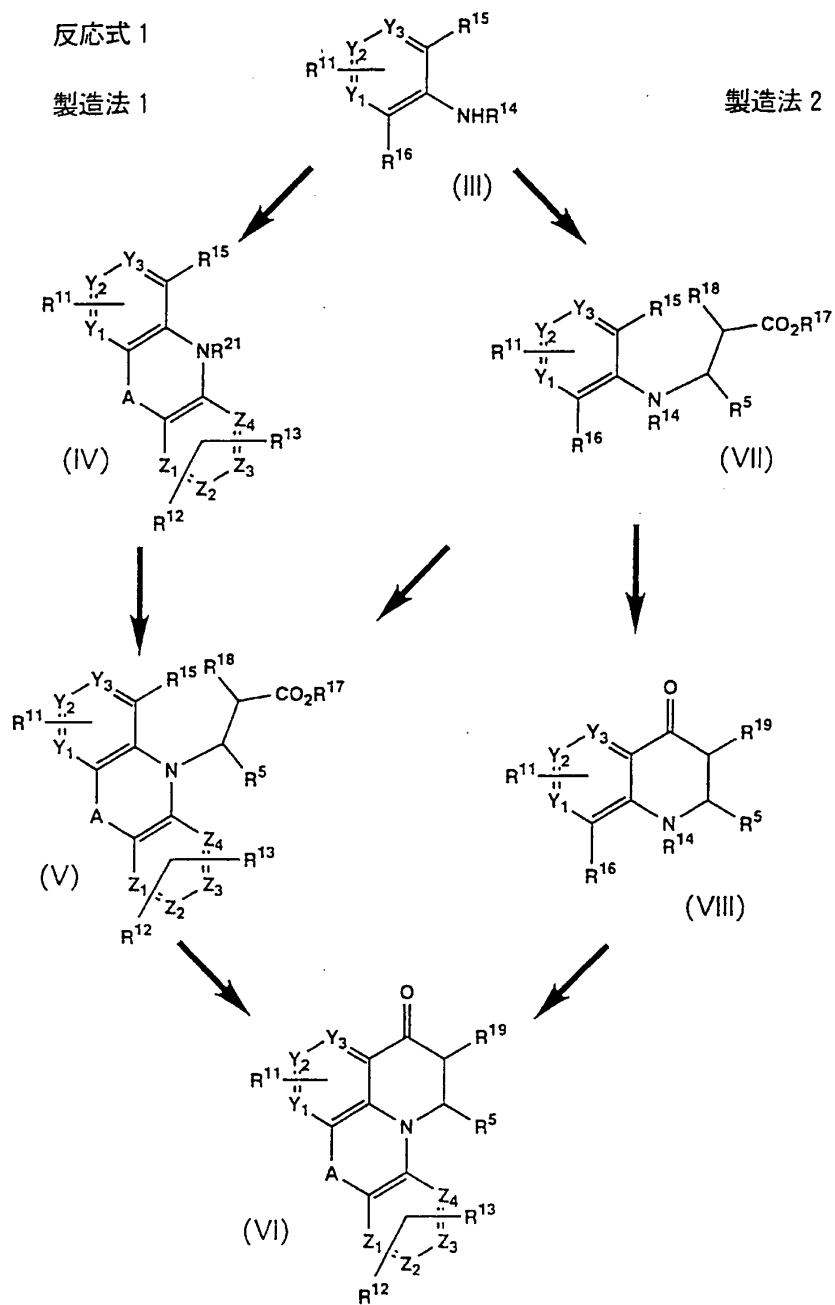


1

反応式 1

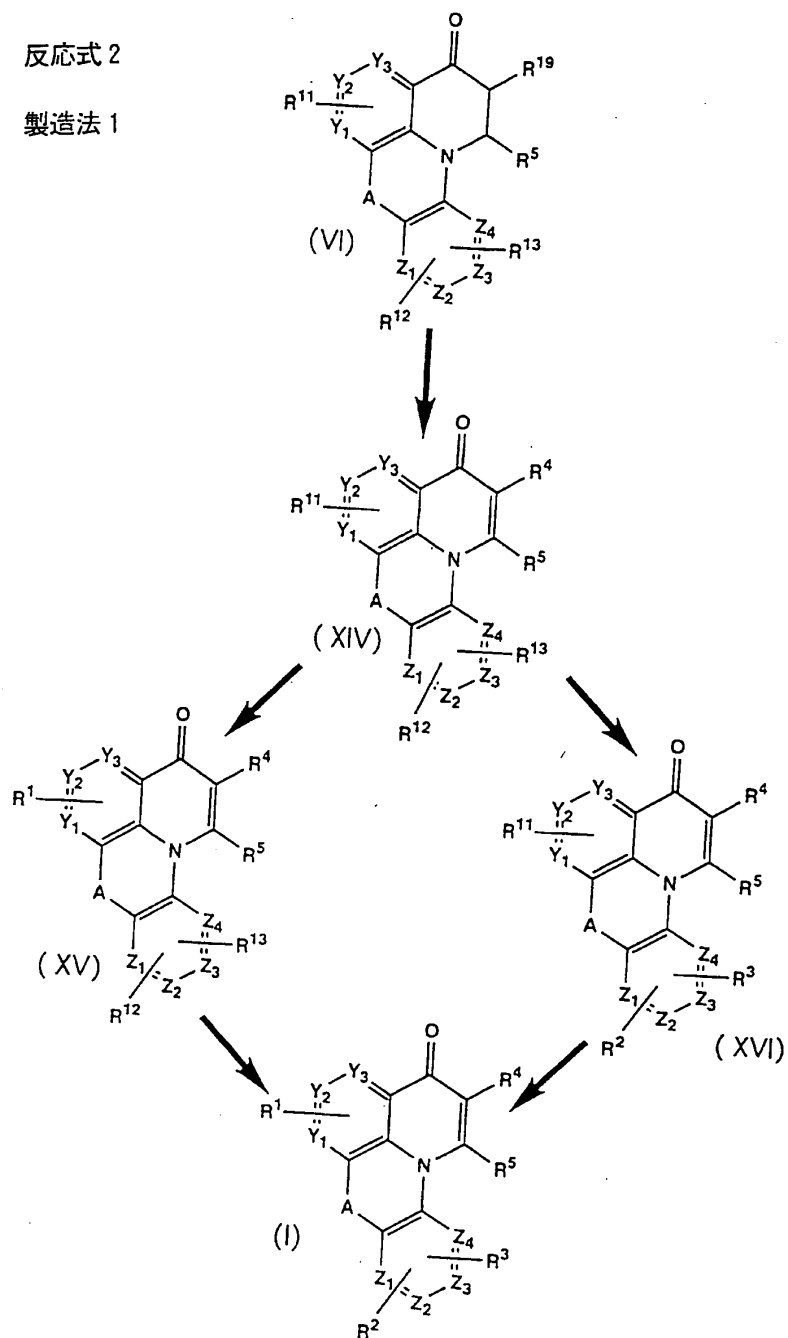
製造法 1

製造法 2



反応式 2

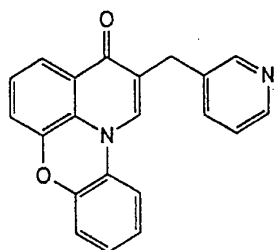
製造法 1



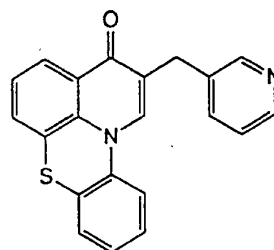


3

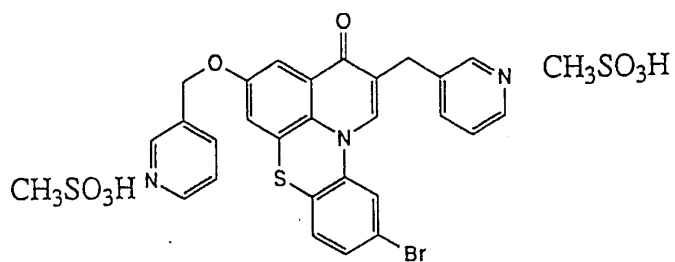
实施例 4



实施例 8



实施例 81



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05350

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07D471/06, C07D498/06, C07D513/06, C07D491/06, A61K31/495, A61K31/44, A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ C07D471/06, C07D498/06, C07D513/06, C07D491/06, A61K31/495, A61K31/44, A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/16644, A1 (Pfizer Inc.), 6 June, 1996 (06. 06. 96), Claims & EP, 793486, A1 & JP, 9-512834, A	1-16
A	JP, 8-253484, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 1 October, 1996 (01. 10. 96), Claims ; page 5, left column, line 19 to right column, line 13 (Family: none)	1-16
A	JP, 7-10843, A (Eisai Co., Ltd.), 13 January, 1995 (13. 01. 95), Claims & WO, 94/22855, A1 & EP, 691967, A1 & US, 5707998, A	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 February, 1999 (01. 02. 99)		Date of mailing of the international search report 9 February, 1999 (09. 02. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁴ C07D471/06, C07D498/06, C07D513/06, C07D491/06, A61K31/495, A61K31/44, A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁴ C07D471/06, C07D498/06, C07D513/06, C07D491/06, A61K31/495, A61K31/44, A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CA (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/16644, A1 (ファイザー・インコーポレーテッド), 6. 6月. 1996 (06. 06. 96), 特許請求の範囲 & EP, 793486, A1 & JP, 9-512834, A	1-16
A	JP, 8-253484, A (大正製薬株式会社), 1. 10月. 1996 (01. 10. 96), 特許請求の範囲及び第5頁左欄第19行~右欄第13行 (ファミリーなし)	1-16
A	JP, 7-10843, A (エーザイ株式会社), 13. 1月. 1995 (13. 01. 95), 特許請求の範囲 & WO, 94/22855, A1 & EP, 691967, A1 & US, 5707998, A	1-16
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 01. 02. 99	国際調査報告の発送日 09.02.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 上條 のぶよ 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	